

Univerzita Karlova
2. lékařská fakulta

Doktorský studijní program: Preventivní medicína



MUDr. Karolína Doležalová

Trendy v incidenci tuberkulózy a netuberkulózních mykobakterióz u dětí a
dorostu v České republice v letech 2001-2020

Trends in incidence of tuberculosis and non-tuberculous mycobacteriosis in
children and adolescents in the Czech republic in years 2001-2020

Disertační práce

Školitel: doc.MUDr. Dana Göpfertová, CSc.

Praha, 2021

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem disertační práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 9.5.2021

Karolína Doležalová

Poděkování

In memoriam děkuji svému učiteli a rádci, prof. MUDr. Karlu Křepelovi, CSc., za vše, co mě naučil o dětské tuberkulóze a za důvěru, že v jeho práci budu pokračovat.

Děkuji své školitelce, doc.MUDr. Daně Göpfertové, CSc., za její čas, trpělivost a cenné rady.

Děkuji svému manželovi, Ing. Josefu Doležalovi za pomoc s technickými úskalími výpočetní techniky a pomoc při tvorbě tabulek a grafů.

A v neposlední řadě děkuji celé své rodině za podporu a svým dvěma dětem, Kryštofovi a Barboře za pochopení, že i máma musí „dělat věci do školy“.

ABSTRAKT

Trendy v incidenci tuberkulózy a netuberkulózních mykobakterióz u dětí a dorostu v České republice v letech 2001-2020

Očkování proti tuberkulóze, tzv. kalmetizace, bylo v Československu zahájeno před 60 lety za úplně jiné epidemiologické situace, než je v současnosti. Povinné celoplošné očkování novorozenců se od listopadu 2010 změnilo na selektivní očkování dětí s vysokým rizikem tuberkulózní infekce. Táto práce hodnotí riziko onemocnění tuberkulózou a mykobakteriózou v 10 letech následujících po ukončení kalmetizace a srovnává je se stejně dlouhým obdobím, ve kterém byla celoplošná kalmetizace novorozenců povinná. Jedná se o deskriptivní studii s porovnáním a statistickou analýzou dat z Registru tuberkulózy v období 2001-2020. Závěrem studie je vyhodnocení incidence dětské tuberkulózy v obou srovnávaných obdobích, která je klesající ($p < 0,001$). Trend onemocnění non-tuberkulózní mykobakteriózou ve formě krční lymfadenitidy je v prvním období klesající a nesignifikantní ($p=0,561$), zatímco v druhém období je signifikantně vzrůstající ($p < 0,001$) s 8 % meziročním nárůstem. Závěry této práce potvrzují, že selektivní kalmetizace rizikových dětí je v našich podmínkách dobrou vakcinační strategií. Nicméně je nutná ostražitost a pečlivé vyhledávání případů non-tuberkulózní lymfadenitidy.

Klíčová slova: incidence, kalmetizace, lymfadenitida, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium avium complex, mykobakterióza, tuberkulóza

ABSTRACT

Trends in incidence of tuberculosis and non-tuberculous mycobacteriosis in children and adolescents in the Czech republic in years 2001-2020

BCG vaccination programs were introduced into Czechoslovakia more than 60 years ago under an entirely different epidemiological situation than that of today. Compulsory mass BCG vaccination was abolished in November 2010 and changed to a selective vaccination program for infants at high risk of contracting Tuberculosis. This work wants to ascertain the risk of Tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial infection in 10 years following the change of the vaccination program and a comparison with the same period of mass BCG vaccination. The design of this work is a descriptive study, comparison, and statistical analysis of data for the period 2001–2020 about cases of Tuberculosis and mycobacteriosis as reported in the Tuberculosis Register. The conclusions are that the trend of TB incidence in children in both compared periods is identical and statistically significantly decreasing ($p < 0,001$). The trend of incidence of NTM cervical lymphadenitis in children is in the first period degressive and non-significant ($p = 0,561$). However, in the second period, the trend is significantly increasing ($p < 0,001$), in every, compared two subsequent years is an increase of 8 %. These findings indicate that the change from mass BCG vaccination to selective vaccination of high-risk newborns and the abolishment of BCG revaccination is a promising vaccination strategy with careful watchfulness for NTM caused lymphadenitis.

Keywords: BCG vaccination, incidence, lymphadenitis, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium avium complex, mycobacteriosis, Tuberculosis

Zkratky

TB tuberkulóza

NTM nontuberkulózní mykobakteriomy

LTBI latentní tuberkulózní infekce

IGRA interferon gamma release essays

TST tuberkulinový kožní test (MxII)

BCG kalmetizace, očkování proti TB

MDR multidrug rezistentní formy

WHO Světová zdravotnická organizace

ISBT Informační systém bacilární tuberkulózy

RTBC Registr tuberkulózy

Obsah

1	Úvod.....	11
2	Názvosloví	11
3	Tuberkulóza; nemoc s dlouhou historií.....	12
3.1	Pravěk, starověk.....	12
3.2	Středověk, novověk	13
3.3	Kochův bacil.....	14
4	Původce tuberkulózy a mykobakterióz	15
4.1	Mycobacterium tuberculosis complex.....	15
4.2	Non-tuberkulózní mykobakteria (NTM)	16
5	Charakteristika nemoci v dětském věku	16
5.1	Primární a postprimární formy onemocnění.....	16
5.2	Latentní tuberkulózní infekce (LTBI)	18
5.3	Mimoplicní tuberkulóza	19
5.4	Non-tuberkulózní mykobakteriózy.....	19
5.4.1	NTM-lymfadenitida	19
5.4.2	NTM – plicní postižení	20
5.4.3	NTM – další projevy	20
6	Imunitní odpověď	20
6.1	Fyziologická imunitní odpověď	20
6.2	Patologická imunitní odpověď	22
6.2.1	MSMD.....	22
7	Diagnostika tuberkulózy a mykobakterióz	23
7.1	Diagnostika tuberkulózy.....	24
7.1.1	Epidemiologická souvislost.....	24
7.1.2	Radiologické vyšetření.....	24
7.1.3	Tuberkulinový kožní test (TST – tuberculin skin test) a IGRA testy	24
7.1.4	Bakteriologický průkaz	25
7.1.5	Histologické vyšetření.....	26
7.1.6	Pomocné laboratorní metody	26
7.2	Diagnostika non-tuberkulózních mykobakterióz.....	26

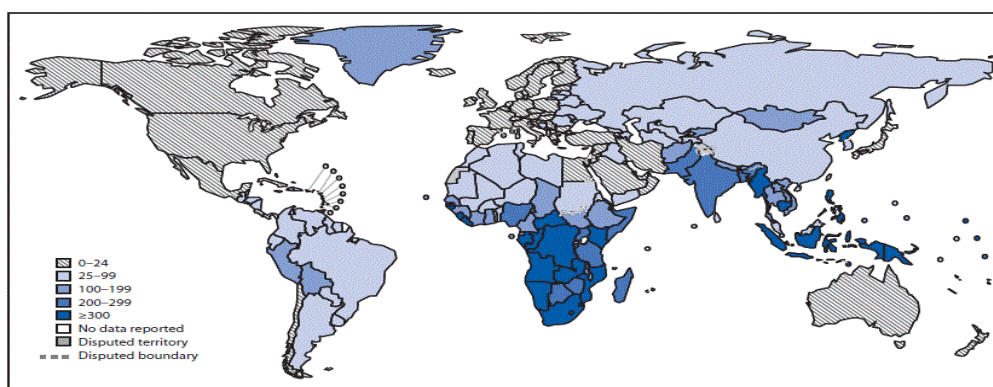
7.2.1	Epidemiologická souvislost.....	26
7.2.2	Zobrazovací metody	27
7.2.3	Kožní testy a IGRA testy	27
7.2.4	Bakteriologické vyšetření.....	27
7.2.5	Histologické vyšetření.....	27
8	Historie boje proti tuberkulóze	27
9	Kalmetizace.....	29
9.1	BCG vakcína.....	31
9.2	Mechanismus účinku BCG vakcíny	32
9.3	Účinnost BCG vakcíny	33
9.4	Účinnost BCG revakcinace	34
9.5	Kontraindikace BCG vakcíny.....	36
9.6	Nežádoucí účinky BCG vakcíny	36
9.6.1	Rozdělení nežádoucích účinků.....	36
9.6.2	Lokální komplikace po BCG.....	37
9.6.3	Orgánové komplikace po BCG	37
9.6.4	Kostní komplikace po BCG vakcinaci	37
9.6.5	Generalizace BCG vakcinace, fatální případy očkovacích komplikací	39
9.7	Strategie BCG vakcinace.....	41
9.7.1	Česká republika, od roku 1. 4. 1992 do 1. 11. 2010.....	41
9.7.2	Česká republika, od 1. 11. 2010 dosud	41
9.7.3	Strategie BCG vakcinace v zemích EU.....	42
9.8	Doporučení WHO k BCG vakcinaci v současnosti.....	43
9.8.1	Doporučení k vakcinaci novorozenců	43
9.8.2	Doporučení k vakcinaci starších věkových skupin	43
9.8.3	Doporučení k vakcinaci HIV a imunokompromitovaných pacientů.....	43
9.9	Budoucnost očkování proti tuberkulóze: nové vakcíny	44
10	Léčba tuberkulózy a mykobakterióz	45
10.1	Léčba tuberkulózy	45
10.2	Léčba rezistentních forem tuberkulózy	46
10.3	Léčba netuberkulózních mykobakterióz.....	47
10.4	Léčba latentní tuberkulózní infekce dle současných doporučení WHO.....	48
10.5	Chemoprofylaxe	48

11	Trendy v incidenci tuberkulózy a mykobakterióz u dětí v České republice	49
11.1	Metodika	49
11.1.1	Registr tuberkulózy	49
11.1.2	Hlášení nemocí podle mezinárodní klasifikace	49
11.1.3	Statistická metodika	50
11.2	Hypotézy práce:	51
11.3	Cíle	51
11.4	Hodnocení dat z registru tuberkulózy	51
11.4.1	Incidence tuberkulózy v České republice	51
11.4.2	Hodnocení případů tuberkulózy dle věku	52
11.4.3	Hodnocení případů tuberkulózy dle pohlaví	53
11.4.4	Zastoupení jednotlivých diagnóz	53
11.4.5	Mimoplicní a plicní tuberkulóza	54
11.4.6	Počty případů TB podle jednotlivých krajů hlášení	55
11.4.7	Zastoupení etnických a národnostních menšin	56
11.4.8	Trend vývoje nemocnosti tuberkulózou	57
11.5	Hodnocení dat z registru mykobakterií	58
11.5.1	Hodnocení případů mykobakterií dle pohlaví	58
11.5.2	Hodnocení případů mykobakterií dle věku	58
11.5.3	Hodnocení incidence NTM mykobakterií u dětí v jednotlivých krajích	59
11.5.4	Trend vývoje nemocnosti mykobakterií u všech pacientů v ČR	60
11.5.5	Trend incidence non-tuberkulózní mykobakterií u dětí	60
11.6	Porovnání trendu vývoje případů tuberkulózy a mykobakterií v dětském věku	61
11.7	Analýza hlášení komplikací po BCG očkování	62
11.8	Srovnání s Trnkovou studií	63
12	Diskuse	65
13	Možná preventivní doporučení plynoucí z naší práce	70
14	Závěr	72
15	Shrnutí	73
16	Summary	74
17	Literatura	75
18	Seznam publikací	83
18.1	Původní vědecké práce <i>in extenso</i> , které jsou podkladem disertace.	83

18.2	Přehledové články a case reports ve vztahu k tématu disertace	83
18.3	Knižní publikace vztahující se k tématu disertační práce.....	84
18.4	Další publikační aktivita bez vazby na téma disertace	84
19	Seznam obrázků	86
20	Seznam tabulek	88
21	Seznam grafů.....	89

1 Úvod

Tuberkulóza (TB) je stále jedním z nejčastějších infekčních onemocnění na celém světě. Podle údajů Světové zdravotnické organizace (WHO) onemocní tuberkulózou ročně na světě kolem 10 milionů osob a z nich 1,3 miliony zemřou. Pro dětský věk se udává ročně 1,1 miliony nových případů a 450 000 úmrtí. Odhaduje se, že tuberkulózou je infikována asi jedna třetina světové populace. Z infikovaných jedinců onemocní během života jen kolem deseti procent díky přirozené imunitní ochraně, zbylých 90 % má tzv. latentní tuberkulózní infekci (LTBI). (MacNeil *et al.*, 2019a)



Obrázek 1 Celosvětová incidence tuberkulózy v roce 2017 (vztaženo na 100 000 obyvatel) (MacNeil *et al.*, 2019b)

Onemocnění způsobuje obligátní patogen ze skupiny *Mycobacterium tuberculosis complex*. K hlavním příčinám, které nepříznivě ovlivňují výskyt tuberkulózy ve světě, patří šíření infekce virem lidské imunodeficiency (HIV), který podporuje rozvoj této infekční choroby i v zemích s její původně velmi nízkou incidencí. Dále je to narůstající výskyt multirezistentních a v poslední době i extenzivně rezistentních kmenů *Mycobacterium tuberculosis*.

Nontuberkulózní mykobakteriomy jsou nákazy vyvolané netuberkulózními mykobaktérii (NTM), tedy ubikviterními saprofyty, které se vyskytují celosvětově. Rezervoárem těchto mykobaktérií jsou sladkovodní i mořské vodní plochy, půda, zvířata. V přenosu nákazy rozhoduje expozice v zevním prostředí, interhumánní přenos nebyl popsán. Mykobaktéria typicky napadají jedince s chronickým postižením plic (silikóza, pneumokonióza, cystická fibróza) nebo jedince se sníženou imunitou (AIDS). V dětském věku (nejčastěji kolem 2-3 let) se infekce NTM, nejč. *Mycobacterium avium complex*, projeví jako unilaterální krční lymfadenitida.

2 Názvosloví

Název nemoci tuberkulóza se používá od 19. století. Nahradil tak původní označení nemoci ftisis (ubývání, úbytě). Název tuberkulóza vychází z bádání lékaře Laënneca, který začal užívat termínu tubercula pulmonum a v roce 1830 jiný lékař, Schönlein, definitivně prosadil

název tuberkulóza podle uzlíku v plicní tkáni (latinsky tuberculum). Výraz tuberculum pro tuberkulózní uzlík poprvé použil Celsus v prvním století našeho letopočtu. Onemocnění netuberkulózními mykobakteriemi (dříve nazývány atypickými) se též označuje mykobakterií. Ve starší literatuře se lze setkat s názvem ptačí tuberkulóza. Onemocnění NTM u starších žen se podle postavy z románu Oskara Wilda označuje jako syndrom Lady Windermere.

3 Tuberkulóza; nemoc s dlouhou historií

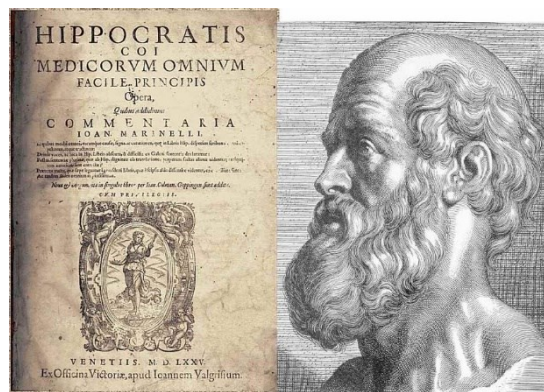
3.1 Pravěk, starověk

Tuberkulóza provází lidstvo od nepaměti. Předpokládá se dokonce jej výskyt u dinosaurů. Za nejstarší doklad se považuje nález z mladší doby kamenné (6000-2000 let před n. l.), který učinil K. Pfaff v roce 1904 u Heidelbergu. Nalezl na prehistorické kostře chronické změny na horní části hrudníku, které by mohly odpovídat tuberkulóznímu procesu (tuberkulózní spondylitida).

Mezi další nálezy dokumentující, jak hluboko do dějin lidstva sahá toto onemocnění, jsou studie egyptských mumií. Egyptologové G. E. Smith a W. R. Dawson a další počátkem 20. století dokumentovali tuberkulózní coxitidu u mumie z doby V. dynastie (2750-2625 před n. l.) a sérii 8 nálezů tuberkulózní spondylitidy u mumií z doby XI. – XII. dynastie (2160-1788 před n. l.). Za první jednoznačně prokázaný nález Pottovy choroby u Egyptanů je považován případ nemoci u Ammonova kněze z XXI. dynastie, tj. z doby asi 1000 let před n. l.

Z doby byzantské se uchoval Chammurabiho zákoník (2200 let před n. l.), kde je zmíněna choroba popisem odpovídající tuberkulóze, která překážkou manželského svazku či důvodem jeho ukončení.

Do doby Hippokratovy (66-370 před n. l.) byla TB vnímána jako problém sociální. Až Hippokrates definoval TB jako problém lékařský. V souboru lékařských spisů („Corpus Hippocraticum“), na kterých se se svými žáky podílel, popisuje genezi choroby, její klinický obraz a vývoj, prognózu a léčebná opatření. V díle se však nezmiňuje možnost interhumánního přenosu této choroby. Ta se objevuje až ve spisech Aristotelových (384–322 před n. l.), který poukázal, že zkažený dech ftisika přenesení na zdravého člověka. Rovněž popisuje ftisu hovězího dobytka, která může být zdrojem nákazy alimentární cestou. Mezi další známé starověké lékaře patřil Galenos ve 2. století n. l. Ten je již přesvědčen o nakažlivosti choroby a popisuje „helkos –řec., ulcus –lat.“ Tj. dutinu, kavernu.



Obrázek 2 Hippocrates a jeho učebnice lékařství *Medicorum omnium facile principis* (Hippocrates | Biography, Works, & Facts | Britannica, no date)

3.2 Středověk, novověk

V době středověku se v bádání o tuberkulóze nečinily žádné převratné objevy.

Naopak v novověku přispívají dalšímu poznání tuberkulózy velké objevy té doby. Fernelius (nar. 1497 v Paříži) popisuje patologicko – anatomické nálezy u TB. Krevní oběh popsán v roce 1616 William Harveym. Drobnohledný přístroj (předchůdce dnešního mikroskopu) sestrojen v polovině 17.století Italem Borellim. Ital Malpighi v 17. století popisuje alveolární strukturu plic. Holanďan Franciscus Sylvius v 17. století učinil od doby Hippokratovy nejdokonalejší pojednání o ftize. Popsal patologicko-anatomický základ tuberkulózy, specifickou tuberkulózní kavernu a souvislost s onemocněním lymfatické tkáně. Velký význam v rámci vyšetřovacích metod byl objev lékařského poklepu (perkuse), který učinil Leopold Auenbruger narozený roku 1722 ve Štýrském Hradci. Na jeho objevu se podílela zkušenost s oklepáváním sudů ve vinných sklepích jeho otce. Velký přínos měl další Ital Joannes Baptista Morgagni koncem 17. století, který v Itálii zavedl povinné hlášení případů onemocnění, izolaci nemocných, dezinfekci bytů atd. Mezi dalšími génii novověku byl francouzský lékař René Théophile Hyacinthe Laënnec (1781-1826). Ten stojí za objevem další diagnostické metody – poslechu. Ve svém klinickém bádání posunul též znalosti o tuberkulóze, kterou nazýval “phtisis pulmonum tuberculosae“. Poznal souvislost rozvoje onemocnění, miliárního rozsevu, reaktivaci procesu ze staršího ložiska a infekciozité tuberkulózy. Objevem auskultace spojený se znalostí perkuse, s ověřením diagnózy pitvou povznesl tehdejší diagnostiku na vysokou úroveň. Věděl též, že v možnostech tehdejší medicíny není prostředku k léčení. Za přínosný však považoval mořský pobyt. (Roguin, 2006) K histologické znalosti podstaty tuberkulózního uzlíku přispěli němečtí patologové Rudolf Virchov a Theodor Langhans, po kterém se pojmenovány Langhansovy obrovské vícejaderné buňky typické pro tuberkulózní zánět. I přes podrobnou znalost histologického popisu tuberkulózního zánětu chybělo ověření infekčního původu tuberkulózy. První vědecký důkaz o přenosnosti tohoto onemocnění poskytl v roce 1877 profesor hygieny a soudního lékařství v Paříži, profesor Jean Antoine Villemin. Provedl pokus o subkutánní naočkování tuberkulózního materiálu králíkovi, čímž dosáhl tuberkulózní primoinfekce. V této době se

rodila nová lékařská disciplína, bakteriologie – pojednávající o mikroskopických organismech coby původcích infekčních onemocnění. (Herzog, 1998a)

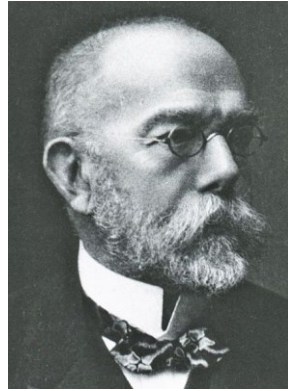


Obrázek 3 René Théophile Hyacinthe Laënnec (René Théophile Hyacinthe Laënnec – Wikipedie, no date)

3.3 Kochův bacil

Průlomový objev pro tuberkulózu udělal německý lékař a bakteriolog Robert Koch, který v roce 1882 popsal bacil tuberkulózy, *Mycobacterium tuberculosis*. Na Kochovu počest byl tento mikrob pojmenován BK – Bacil Kochův. Další velkolepý objev, který Koch učinil, bylo zjištění rozdílného průběhu primoinfekce a reinfekce. Na této znalosti postavil objev tuberkulinu, tj. látky extrahované z umrtvených Kochových bacilů. Zjistil, že vstříknutí tuberkulinu zdravému zvířeti, nevyvolá žádnou reakci. Naopak vstříknutí tuberkulinu infikovanému zvířeti vyvolá zánětlivou reakci v místě vpichu. Jeho původní odhad, že tuberkulin by mohl mít i léčebnou funkci se nepotvrdil, ale použití tuberkulinu v diagnostice se používá dosud. Subkutánní diagnostikou aplikaci tuberkulinu rutinně zavedl rakouský lékař Clemens Peter Freiherr von Pirquet. Reakci nazval tuberkulinovou a jeho bádání bylo začátkem výzkumu postinfekční alergie a imunity u tuberkulózy. První velkou studii s tuberkulinovým testem provedl na začátku 20. století na francouzských vojácích. Překvapením bylo, že asi 70 % testovaných vojáků zareagovalo pozitivně, což znamená, že již byli tuberkulózou nakaženi, ale neonemocněli, měli tzv. latentní formu infekce. Toto překvapivé zjištění udělalo z tuberkulózy pandemií celého civilizovaného světa. Jen vzdálené civilizace (terrain vierge) byly této nákazy ušetřeny. U nich pak paradoxně zavlečená nákaza probíhala velmi těžce s vysokou smrtností, neboť jim chyběla promořenost a jakákoli, i generacemi zprostředkovaná imunita.

Další zdokonalení Pirquetova tuberkulinového testu přinesl francouzský lékař Charles Mantoux, po němž se test jmenuje dosud. Z původní subkutánní aplikace ji změnil na intradermální. Mantoux test (nověji TST tuberculin skin test) patří dosud k základním pilířům diagnostiky manifestní a latentní tuberkulózy a používá se též zjištění účinnosti očkování proti TB. (Herzog, 1998b) (Lee and Holzman, 2002)



Obrázek 4 Robert Koch (Robert Koch – Wikipedie, no date)

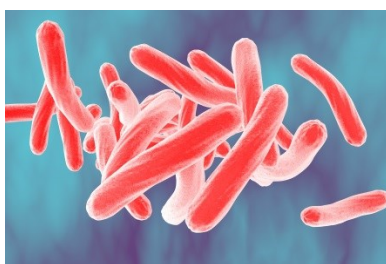
4 Původce tuberkulózy a mykobakterióz

4.1 Mycobacterium tuberculosis complex

Tuberkulóza je celkové infekční onemocnění způsobené skupinou bakterií *Mycobacterium tuberculosis complex*. Hlavní patogenní mikrob z této skupiny způsobující tuberkulózu člověka je *Mycobacterium tuberculosis*, dále sem patří také *M. bovis* (primárně bovinní patogen způsobující i lidské onemocnění, v současné době užívaný v oslabené formě jako BCG vakcína), *M. africanum* (druh podobný *M. tuberculosis*, který se vyskytuje hlavně v západní Africe), dále vzácné *M. canetti* a *M. microti* (postihující primárně hraboše). Nontuberkulózní mykobakterie (např. *M. kansasii*, *xenopi*, *avium-intracellulare*) nezpůsobují tuberkulózu, ale onemocnění zvané mykobakterióza.

Mycobacterium tuberculosis je obligátně aerobní nesporeující, nepohyblivá, neopouzdrěná, acidorezistentní a alkoholorezistentní tyč. Její rozměry jsou přibližně $3,0 \times 0,3 \mu\text{m}$. Obsahuje velké množství lipidů v bakteriální stěně (pravděpodobný klíčový faktor virulence, zajišťuje bakterii vyšší odolnost a schopnost přežívání v nepříznivých podmínkách). Její generační čas je 15–20 hodin, je to tedy velmi pomalu rostoucí mikrob. *M. tuberculosis* je fakultativně intracelulární patogen, je fagocytován makrofágem, ve kterém brání splynutí fagosomu a lysosomu. Makrofág tedy nedokáže bakterii usmrtit, ta se v něm nekontrolovatelně množí, následně makrofág zabije a unikne z něj pomocí neutralizace prostředí dusíkem. Mikrob je geneticky velmi variabilní, výskyt mykobakterií rezistentních na antituberkulotika je tedy čím dál tím častější a stává se celosvětovým problémem.

Mykobakterie se do těla dostane nejčastěji inhalací kontaminovaného aerosolu, vzácně alimentárně přes sliznici trávicího traktu (dříve často nepasterizovaným kravským mlékem), kontaktem s porušenou kůží nebo sliznicí prostřednictvím kontaminovaných předmětů (dříve hlavně profesionální postižení anatomů a patologů zvané prosektorská bradavice) nebo hematogenně z matky na plod. Za inkubační dobu je považována doba do vzniku positivity tuberkulinového testu od nákazy, k čemuž dochází za 3–9 týdnů. Nejčastějším zdrojem infekce je nemocný člověk s TB dýchacími cestami s mikroskopickou pozitivitou sputa. (Bednář, 1996)

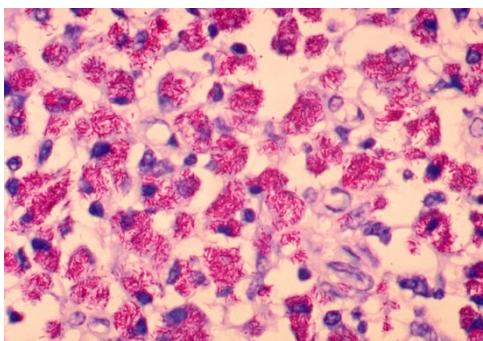


Obrázek 5 *Mycobacterium tuberculosis* v elektronovém mikroskopu (Portell-Buj et al., 2019)

4.2 Non-tuberkulózní mykobakteria (NTM)

Jedná se o ubikviterní saprofyty, kterých bylo identifikováno kolem 200 druhů, z nichž 120 je patogenních pro člověka.

První mykobakteriální infekce byly rozpoznány v období mezi lety 1950-1960 Feldmanem. Jejich diagnostika se opírala o přítomnost orgánových nebo systémových patologických procesů připomínajících tuberkulózu. V dalších více než 60 letech by shromážděno velké množství poznatků o epidemiologii, etiopatogenezi, diagnostice a léčbě. Mezi nejčastější druhy mykobakterií patří MAC – *Mycobacterium avium complex*, který zahrnuje *M. avium* a *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. goodnae*, *M. chelonae*, *M. abscessus*, *M. scrofulaceum*, *M. malmoens* a *M. ulcerans*. (Bednář, 1996)



Obrázek 6 *Mycobacterium avium complex* (*Mycobacterium avium complex* - wikidoc, no date)

5 Charakteristika nemoci v dětském věku

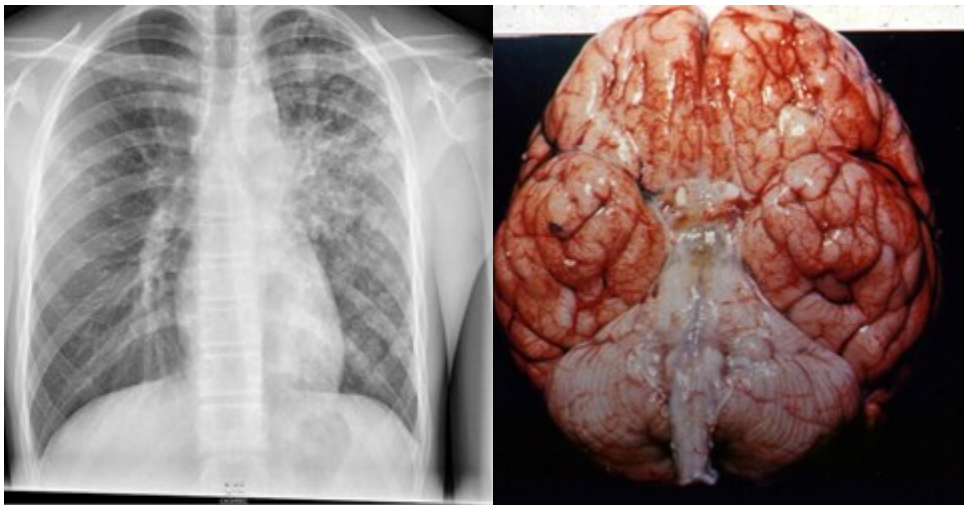
5.1 Primární a postprimární formy onemocnění

Výskyt tuberkulózy v dětském věku je přímým odrazem epidemiologické situace u dospělých. Zdrojem onemocnění pro dítě je nejčastěji dospělá osoba s nakažlivou formou tuberkulózy (mikroskopicky a/nebo kulturačně pozitivní). Podle pohlaví je podíl chlapců a dívek vyrovnaný, podle věku vidíme v posledních letech dvě výrazněji zastoupená období, malé děti do 5 let a dorostence. Nejvyšší vnímavost k TB je v raném dětství, pubertě a těhotenství.

Vysoce vnímaví jsou imunokompromitovaní jedinci, čemuž odpovídá častá koinfekce HIV a TB.

Podle forem onemocnění převažují u dětí formy plicní (80 %). Klinicky se tuberkulóza dělí na primární a postprimární. Primární tuberkulóza vzniká při prvním kontaktu hostitele s infekcí a dochází k ní nejčastěji v dětském věku. Je charakterizována vznikem na rentgenu viditelného primárního komplexu (tzv. Ghonova komplexu), který se skládá ze specifického zánětlivého ložiska v místě vstupu agens do organismu (nejčastěji dolní plicní pole), peribronchiální a perivaskulární lymfangoitidy a specifické lymfadenitidy příslušné regionální uzliny. Primární TB probíhá většinou asymptomaticky nebo pod nesespecifickými příznaky a má tendenci ke spontánnímu vyhojení. Zbytková ložiska se obvykle opouzdřují a kalcifikují, mykobakterie v nich mohou perzistovat řadu let a být příčinou endogenní reaktivace.

Postprimární tuberkulóza vzniká u osob, které prodělaly primární TB. Onemocnění může za nepříznivých okolností (oslabení imunity organismu) progredovat do časně postprimární formy přímým přechodem primární TB a projevit se buď jako tuberkulózní meningitida, miliární tuberkulóza nebo exsudativní pleuritida. Nejčastěji ale vzniká postprimární tuberkulóza jako endogenní reaktivace dormantní *Mycobacterium tuberculosis*, méně často exogenní superinfekcí nebo reinfekcí (nově vzniklá exogenní infekce po vyhasnutí tuberkulinové reakce). Časně postprimární formy vznikají několik týdnů až měsíců po primoinfekci, pozdní formy s odstupem jednoho nebo více let.



Obrázek 7 Skiagram hrudníku 16 ti letého chlapce s oboustrannou plicní tuberkulózou (archiv autorky)

Obrázek 8 Patologicko-anatomický obraz bazilární meningitidy (archiv autorky)

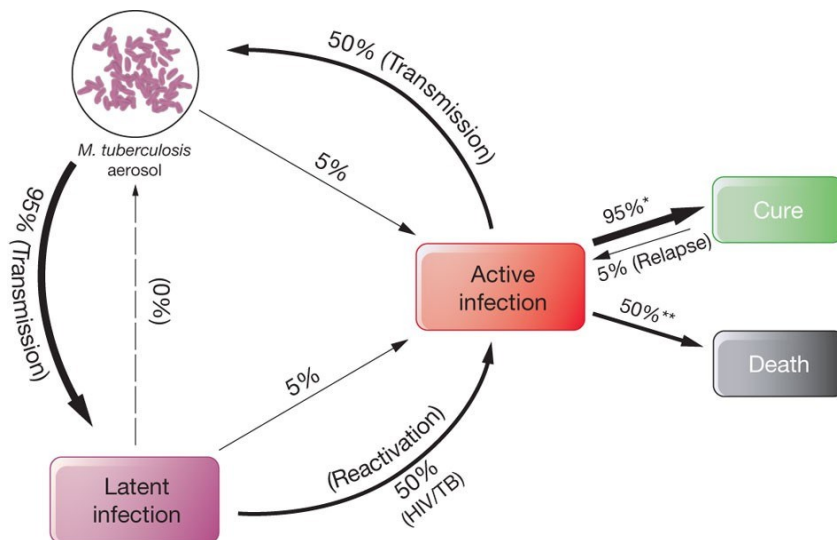
V těle se mikrob šíří nejčastěji dýchacími cestami jako aspirační metastázy (tzv. bronchogenní rozptyl do jiných částí plic, laryngu, střev atd.), lymfaticky či hematogenně do celého těla.

Na rozdíl od dospělých probíhá plicní tuberkulóza u dětí většinou s minimální symptomatologií nebo zcela asymptomaticky. Děti vypadají zdravé, jsou eupnoické, mají normální chuť k jídlu, většinou jsou bez febrilií. To platí především u primárních forem tuberkulózy. U postprimárních forem jsou příznaky již obvykle přítomny a jsou tím

závažnější, čím je dítě mladší. Kašel, zvýšená tělesná teplota, únava, noční pocení, hubnutí jsou příznaky, které vidáme u adolescentů a dospělých pacientů. V dětském věku se vyskytují jen výjimečně. Dušnost bývá přítomna u akutní miliární tuberkulózy a je tím významnější, čím je dítě mladší. Fyzikální nález na plicích je u většiny pacientů s primární formou onemocnění zcela negativní. U akutní miliární TB bývá též poslechový nález negativní. U infiltrativní tuberkulózy odpovídá poslechový nález změnám svědčícím pro infiltraci plicního parenchymu (oslabené dýchání, chrůpky, pokleповé příkrácení). Hemoptýza se u dětí vyskytuje pouze výjimečně, a to u rozsáhlých rozpadových postprimárních forem onemocnění.(Křepela, 2001)

5.2 Latentní tuberkulózní infekce (LTBI)

Latentní tuberkulózní infekce (dále LTBI) definujeme přetrvávající odpověď na stimulaci antigeny *Mycobacterium tuberculosis* bez známek klinicky manifestní aktivní TB. Je to tedy stav, kdy se organismus setkal s *Mycobacterium tuberculosis*, proběhly imunologické pochody, ale nedošlo k manifestní nákaze. Tento stav je charakterizován absencí obvyklých klinických symptomů, konverzí tuberkulinového testu z negativního na pozitivní, pozitivním nálezem v IGRA testu (obvykle Quantiferon Gold) a fyziologickým nálezem na RTG hrudníku. Bakterie, která vnikla do těla a nezpůsobila akutní infekci se „schovává“ v různých „úkrytech“. Nejčastěji se jedná o lymfatickou tkáň, kostní dřen, plicní alveoly, ale mykobakteria mohou být skrytá taky uvnitř makrofágů, dendritických buněk, neutrofilů. (Mayito *et al.*, 2019) K progresi z latentní infekce do aktivní buď může dojít při reinfekci nebo při imunosupresivním stavu, že plynulým přechodem z latentního do aktivního stádia.



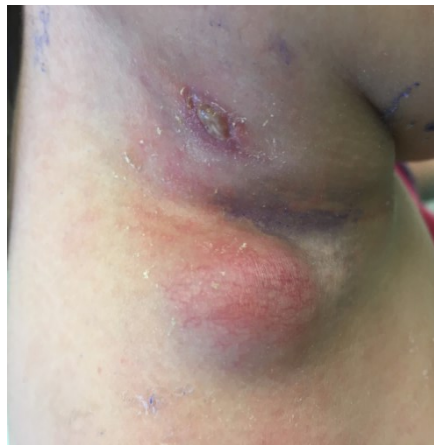
Obrázek 9 Cyklus TB infekce (Koul *et al.*, 2011)

Pacient, u kterého byla zjištěna LTBI, není infekční pro své okolí a nemusí být izolován. Udává se, že LTBI má cca 1/3 světové populace, což představuje rezervoár asi 2 miliard lidí. Matematickým modelováním se odhaduje počet lidí majících latentní tuberkulózní infekci v České republice na 1,7 miliónu. (Houben and Dodd, 2016) Je velmi pravděpodobné, že bude incidence LTBI celosvětově mít stoupající trend. Přechod z latentní do manifestní

infekce proběhne zhruba u 5-10 % infikovaných, nejčastěji v prvních 5 letech. Při nasazení biologické léčby se udává riziko vzniku aktivní TB infekce v prvních 6 měsících po nasazení terapie. Rozvoji TB z LTBI lze do určité míry předejít preventivní léčbou. Diagnóza LTBI je stanovena na základě positivity IGRA testu, event. TST, kdy nejsou u pacienta vyjádřené klinické příznaky onemocnění TB a není přítomen radiologický nálezu odpovídající TB. Při patologickém radiologickém nálezu je zahájen vyšetřovací postup k vyloučení aktivní TB nebo jiné nemoci. (Lancella *et al.*, 2015)

5.3 Mimoplicní tuberkulóza

Z mimoplicních forem tuberkulózy, které tvoří kolem 20 % případů, převažuje v současnosti postižení lymfatických uzlin, hlavně krčních. TB bazilární meningitida je vzácný projev mimoplicní tuberkulózy, proti kterému je účinná vakcinace BCG. Rozvíjí se plíživě, v klinickém nálezu dominuje únava, subfebrilní teploty, nechutenství. Typickým nálezem je pak postižení hlavových nervů. (Křepela Karel, 2001)



Obrázek 10 Tříletá mongolská dívka se skrofulózou (tuberkulóza krčních lymfatických uzlin) a vznikem spontánní píštěle (archiv autorky)

5.4 Non-tuberkulózní mykobakteriémie

5.4.1 NTM-lymfadenitida

Jednostranná krční lymfadenitida je typickým představitelem onemocnění způsobeným non-tuberkulózními mykobakteriemi. Nejvíce se uplatňuje *Mycobacterium avium complex*. Jedná se o onemocnění imunokompetentních malých dětí, které nebyly kalmetizované. U dětí převažuje vstup infekčního agens v orofaciální oblasti požitím infikované vody nebo potravy. Predisponovanou skupinou jsou děti v období růstu dentice. Díky zkřížené imunitě BCG vakcinace chrání velmi dobře i před touto formou onemocnění. V klinickém nálezu dominuje rezistence v oblasti kývače, submandibulárně nebo sublinguálně. Průnik mykobakterií do krevního řečiště zprvu probíhá pod obrazem běžné infekce horních cest dýchacích s reaktivním postižením spádových uzlin. Zduření postupně narůstá. V uzlinách dochází ke granulomatóznímu zánětu, může se objevit kolikvace. Zánět se šíří do okolních tkání, kůže a podkoží až do obvyklého obrazu jednostranného zduření až paketu uzlin, nejčastěji submandibulárních. Stav obvykle trvá několik týdnů až měsíců. (Školoudík *et al.*, 2018)



Obrázek 11 Jednostranná krční lymfadenitida – etiologie *Mycobacterium avium complex* u kojence (archiv autorky)

Obrázek 12 Jednostranná krční lymfadenitida – etiologie *Mycobacterium avium complex* u kojence (archiv autorky)

5.4.2 NTM – plicní postižení

Netuberkulózní mykobakteria (NTM) mohou způsobovat i plicní postižení. V dětském věku tyto oportunní patogeny komplikují průběh chronických plicních chorob, u dětí především cystickou fibrózu pod obrazem NTM-diseminované plicní formy. Nejvíce se u pacientů s CF uplatňují *Mycobacterium abscessus complex (MABSC)* a *Mycobacterium avium complex (MAC)*. Nález NTM ve sputu pacientů s CF může být přechodná kontaminace, kolonizace nebo NTM – plicní diseminovaná forma. U plicního postižení bývá klinický nález nespecifický a obvykle odpovídá konkomitantnímu plicnímu onemocnění. Mezi symptomy plicního postižení patří dlouhodobý kašel, expektorace sputa, hemoptýza, dušnost, únava, noční pocení, horečka, hubnutí. (Bártů, 2003)

U dětí se může vyskytnout vzácná forma mykobakteriízy nitrohruďných uzlin, kdy bývají zvětšené a kalcifikované hilové uzliny při jinak dobrém klinickém stavu dítěte. Diagnóza se stanovuje na základě patologického nálezu na zobrazovacích metodách (hlavně CT a MRI hrudníku), aviárního senzitivu a mikrobiologických nálezů. (Nolt, Michaels and Wald, 2003)

5.4.3 NTM – další projevy

Non-tuberkulózní mykobakteria mohou dělat dále infekce kůže, měkkých tkání, kostí. Při tomto nálezu je diferenciatně diagnosticky nutné vyloučit MSMD syndrom (syndrom vrozené vnímavosti k mykobakteriálním infekcím, viz níže)

6 Imunitní odpověď

6.1 Fyziologická imunitní odpověď

M. tuberculosis je intracelulární patogen rezidující v makrofázích a zásadním mechanismem proti němu namířené imunitní odpovědi je buněčná imunita HLA II restringovanými Th1-lymfocyty. Th1 jsou indukovány IL-12 a produkují IFN- γ , IL-2 a TNF- α . Správně fungující interakce mezi mononukleárními fagocyty (makrofágy, monocyty, dendritické buňky) a Th1 lymfocyty je zajištěna signální osou IL12-IL23/IFN γ a několika dalšími přídatnými

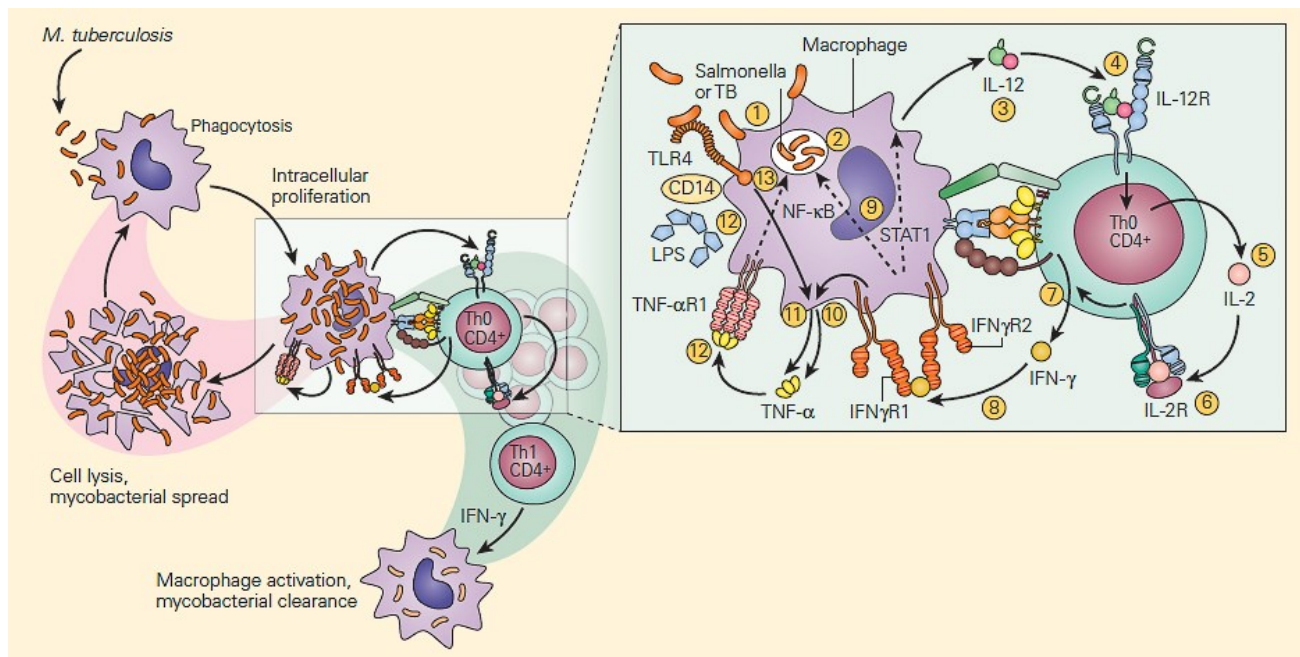
drahami. Infikovaný fagocyt produkuje IL12 a IL23, které se váží na své receptory na povrchu Th1 či NK buněk, jež reagují tvorbou IFN γ . Ten po vazbě na receptor na povrchu fagocytů spouští transfosforylaci Janusových kináz JAK1 a JAK2, následuje intracelulární přenos signálu pomocí transkripčního faktoru STAT1 (Signal Transducer and Activator of Transcription 1) do buněčného jádra. Výsledkem je exprese IFN γ indukovaných genů směřující k destrukci internalizovaných mykobakterií (např. aktivací NADPH oxidázy produkující kyslíkové radikály) a k posílení proinflamatorní reakce (např. produkcí TNF α či další produkcí IL12).

Tyto cytokiny (zásadní roli hraje hlavně IFN- γ) aktivují v makrofázích a dalších buňkách intracelulární baktericidní mechanismy a zahajují (a pravděpodobně i udržují) protektivní granulomatózní zánětlivou odpověď. Při infekci organismu mykobakteriemi dochází k aktivaci i Th2 subsetu, což naopak zvyšuje vnímavost hostitele k infekci.

I přesto, že *M. tuberculosis* blokuje fúzi fagosomu a lysosomu a aktivuje tedy hlavně CD4+ lymfocyty, dochází i k aktivaci CD8+ lymfocytů, které také přispívají k protektivní imunitě. Některé studie na myších naznačují, že CD8+ lymfocyty mohou být zvláště významné v prevenci reaktivace latentního onemocnění.

V imunitní odpovědi na infekci hraje roli také specifický subset T-lymfocytů exprimující TCR (T-cell receptor) složený z proteinových řetězců γ a δ (TCR jsou obvykle složeny z α a β řetězců), který je specifický pro *M. tuberculosis*. Tyto specifické T-lymfocyty se podílejí na vzniku protektivní imunity proti progresi onemocnění.

Jelikož je *M. tuberculosis* intracelulární patogen, imunita proti němu namířená je hlavně buněčná, nehumorální. Protilátky jsou považovány za nevýznamnou složku protektivní imunity proti této infekci. I přesto se předpokládá, že za určitých okolností by protilátková imunita mohla mít význam. Cílem pro specifické protilátky by mohly být extracelulárně přítomné mykobakterie v místě aktivní replikace, protilátky by se mohly ničit fagocyty internalizující mykobakterie nebo změnit jejich mechanismus fagocytózy. (Hoft, 2008) (Bloomfield *et al.*, 2016)



Obrázek 13 Schématické znázornění imunitní odpovědi na intracelulární patogeny (*Mycobacteria*, *Salmonella*) (Stiehm, 2012)

Obrázek 13 demonstruje, jak je bakterie pohlcena makrofágem (1) v procesu fagocytózy (2). Makrofágy stimulují produkci IL-12 (3). IL-12 se naváže na svůj receptor IL-12R na povrch T-lymfocytu (CD4) (4), čímž zahájí syntézu IL-2 (5). Autokrinní vazba IL-2 na receptor IL-2R (6) na povrchu Th lymfocytu vede k syntéze IFN- γ . (7) Vazba na receptor pro IFN- γ (8) aktivuje cestu STAT1 a NF- κ B (9) směřující k zabití Mykobakteria a zvýšení další produkce IL-12 (11) Ten aktivuje produkci TNF- α , který po vazbě na svůj receptor (12) vede k dalšímu posílení intracelulárního zabíjení Kochova bacilu. (13)

6.2 Patologická imunitní odpověď

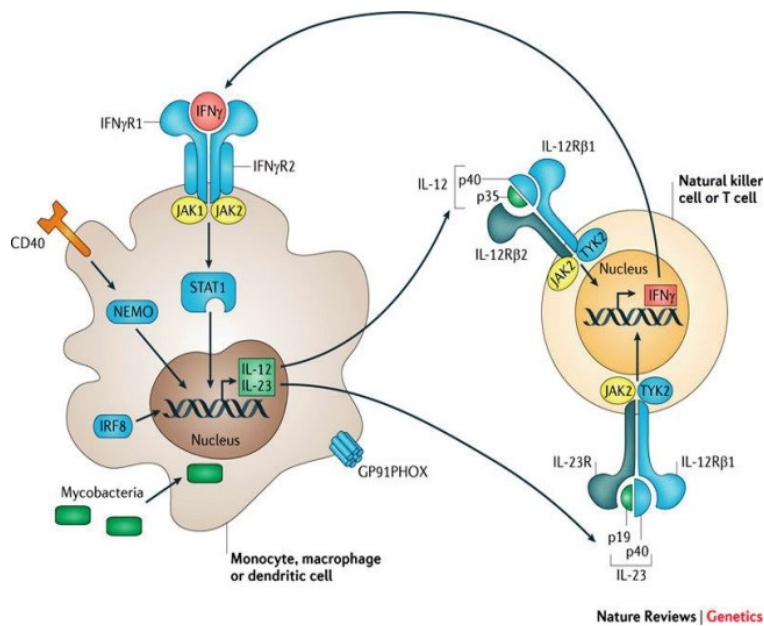
Stavy, kdy imunitní odpověď na infekci *Mycobacterium tuberculosis* a NTM není optimální, mohou být vrozené nebo získané. Mezi vrozené stavy patří kategorie vzácných primárních imunodeficitů. V době, kdy se plošně očkovalo BCG-vakcínou, byla diseminovaná BCG-itida těžkou a mnohdy fatální komplikací u dětí se SCID (severe combined immunodeficiency). Děti s vrozenou HIV infekcí se ze stejného důvodu nemají očkovat živou BCG vakcínou. Mezi stavy získané imunokompromitace patří HIV/AIDS, která v celosvětovém měřítku v kombinaci s TB tvoří nejčastější příčinu úmrtí na infekční příčinu. Mezi další časté stavy patří hladovění a podvýživa, dlouhodobá kortikoterapie, léčba preparáty blokujícími účinek TNF alfa atd. Vyloučení LTBI patří do lege artis postupů před zahájením léčby těmito preparáty. (Hricíková *et al.*, 2017)

6.2.1 MSMD

Mendelian susceptibility to mycobacterial diseases (MSMD) je vzácný imunodeficientní syndrom charakterizovaný zvýšenou vnímavostí k podmíněně patogenním mykobakteriím a invazivním salmonelózám. Poruchy v IL12-IL23/IFN γ signalizační kaskádě, podmiňující

imunodeficity ze skupiny MSMD, jsou příčinou neefektivní obrany vůči mikroorganismům schopným intramakrofágového přežívání a mají za následek jejich lokální či systémovou diseminaci. Patognomické jsou infekce nízkou virulentními, oportunními mykobakteriemi (např. *M. avium*, *M. fortuitum*, vakcinační kmen *Bacillus Calmette Guérin* – BCG), infekce *M. tuberculosis*, *M. leprae* probíhají fulminantně. Současně mohou být pacienti zvýšeně vnímaví k invazivním salmonelózám, kandidózám, listeriózám, klebsielózám, nokardiózám leishmaniózám a k některým virům. Infekce těmito mikroorganismy bývá rekurentní, diseminovaná nebo lokalizovaná, obvykle s těžkým průběhem.

V současné době je známo 10 genů, jejichž mutace jsou příčinou 16 klinických podjednotek MSMD. Dědičnost může být autosomálně recesivní (AR), ale i autosomálně dominantní a X-vázaná. Prevalence není známa, celosvětově je tč. popsáno několik set případů, pacienti se často rekrutují z konsanguinních rodin. Zdaleka nejčastější jsou defekty receptoru pro IL12 a receptoru pro IFN γ , které mohou být částečné či úplné. Nejzávažnější jsou kompletní AR deficity receptoru pro IFN γ a kompletní STAT1 defice. (Bloomfield *et al.*, 2016)



Obrázek 14 Signalizační osa IL12–IL23/IFN γ , modře jsou zvýrazněny kauzální defekty MSMD (Chapman and Hill, 2012)

7 Diagnostika tuberkulózy a mykobakterií

Diagnóza tuberkulózy je založena na klinickém obraze, osobní, rodinné a epidemiologické anamnéze, radiografii, mikroskopickém a kulturačním vyšetření biologického materiálu, případně průkazu mykobakteriální DNA.

U dětí se při stanovení diagnózy opíráme především o následující tři kritéria: Epidemiologická souvislost. Radiologické vyšetření. Tuberkulinová reakce a IGRA testy. Jsou-li splněna všechna tři, je možno diagnózu považovat téměř za jistou i bez bakteriologického ověření. (Křepela, 2001)

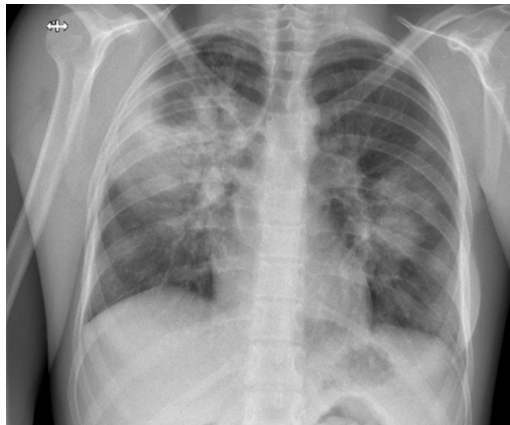
7.1 Diagnostika tuberkulózy

7.1.1 Epidemiologická souvislost

Epidemiologická souvislost využívá tzv. aktivní depistáže kontaktů. Jak již bylo řečeno, klinický nález dětské tuberkulózy bývá němý, proto je nutné aktivně vyhledávat děti, které byly v kontaktu s bakteriologicky ověřenou tuberkulózou. Mezi epidemiologickou souvislost se považuje např. též původ nebo cestování do zemí s vysokou incidencí TB. (Křepela Karel, 2001)

7.1.2 Radiologické vyšetření.

Skiagram hrudníku je zlatým standardem zobrazovacích metod u tuberkulózy. Radiologicky se nemoc projevuje čtyřmi způsoby, izolovaně, nebo sdruženě: a) jako onemocnění parenchymu, b) jako lymfadenopatie, c) pleurálním výpotkem, d) miliárním výsevem. CT hrudníku indikujeme zejména u malých dětí, které byly v jednoznačném blízkém kontaktu s TB a mají pozitivní TST či Quantiferon. CT pomůže odhalit diskrétnější patologické nálezy, které jsou na klasickém skiagramu překryté stínem thymu a srdce.



Obrázek 15 Radiologické vyšetření. Skiagram hrudníku 16leté dívky s oboustrannou plicní tuberkulózou a rozpadovou dutinou v pravém horním plicním poli (archív autorky)

7.1.3 Tuberkulinový kožní test (TST – tuberculin skin test) a IGRA testy

Tuberkulinový kožní test spočívá v aplikaci čištěné bílkoviny (PPD – purified protein derivative), která se aplikuje přísně intradermálně na dorzální stranu levého předloktí v ředění podle Mantoux. Za 48 až 72 hodin se hodnotí hmatná indurace, která se změří v milimetrech kolmo na osu předloktí. Indurace do 5 mm se hodnotí jako negativní, 6–10 mm odpovídá postvakcinační přecitlivělosti u kalmetizovaného jedince, nad 15 mm se jedná většinou o postinfekční přecitlivělost. 10–15 mm může odpovídat oběma typům přecitlivělosti. Pozitivní tuberkulinový test vypovídá o tom, že byl pacient ve styku s TB nebo že je očkován.



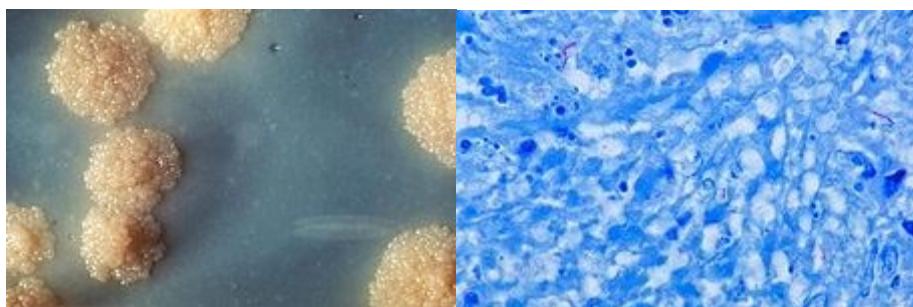
Obrázek 16 Provedení tuberkulinového kožního testu (“TB Elimination - Tuberculin Skin Testing,” 2011)

IGRA testy (Interferon Gamma Release Assay), např. Quanti FERON-TB Gold® (QFT). Jeho úloha spočívá v měření tvorby interferonu- γ (IFN- γ) senzitivizovanými lymfocyty poté, co došlo ke stimulaci plné krve TB antigeny. Velkou roli hraje převážně u latentních forem tuberkulózy. Jedná se o vyšetření s vyšší senzitivitou a specificitou proti kožnímu tuberkulinovému testu. Na rozdíl od kožního testu QFT reaguje na infekci či onemocnění TB, nikoliv na BCG vakcinaci. Senzitivita QFT testu se pohybuje kolem 80 %. V současné době jsou dostupné dva komerční testy Quantiferon In-Tube a T-SPOT.TB. V řadě studií bylo prokázáno, že IGRA poskytují stejné, ne-li lepší výsledky v detekci latentní TB než tuberkulinový kožní test. (Mazurek *et al.*, 2010)

7.1.4 Bakteriologický průkaz

Mikroskopické vyšetření sputa nebo jiného biologického materiálu Ziehl-Neelsonovou metodou, která spočívá v obarvení preparátu roztokem karbolfuchsinu. Mykobakterie se obarví červeně a jsou dobře patrné na zeleném nebo modrém pozadí. Ještě vyšší senzitivitu má fluorescenční mikroskopické vyšetření. Mikroskopická pozitivita je ukazatelem rozsahu tuberkulózního postižení.

Zlatým standardem pro detekci mykobakterií a testování citlivosti na antituberkulotika zůstává kultivace. Pro kultivaci se používají tuhé půdy, např. klasické vaječné médium dle Löwensteina-Jensena. (Bednář, 1996)



Obrázek 17 „Květákovité“ kolonie *Mycobacterium tuberculosis* na speciální Löwenstein-Jensenově půdě (Kultivační půdy – WikiSkripta, no date)

Obrázek 18 Acidorezistentní tyčinky viditelné v Ziehl-Neelsonově obarvení (Ziehl-Neelsen stain - Wikipedia, no date)

Sputum je nejvhodnějším zdrojem mykobakterií u plicních forem onemocnění, děti ale sputum většinou nevykašlávají. Daří se je získat až od dospívajících. Vyšetření sputa je u dětí nahrazeno vyšetřením laryngeálních výtěrů a žaludeční laváže. Laryngeální výtěry se provádějí u dětí, které nevykašlávají sputum. Odběr se provádí ráno nalačno, odběr se provede třemi sondami a opakuje se 3 dny po sobě. Žaludeční laváž se provádí ráno nalačno instilací 20 ml fyziologického roztoku a odsátí. Většinou ji opakujeme po 3 a 6 týdnech léčby k ověření debacilizace. Kultivace mykobakterií je velmi náročná a trvá 6 až 9 týdnů. Urychlení kultivace umožňuje radiometrická metoda BACTEC, která ve speciálním kultivačním mediu obsahuje palmitovou kyselinu značenou izotopem C¹⁴. Výsledek vyšetření touto metodou je znám většinou do 3 týdnů se současnou možností určení citlivosti na rifampicin. K vysoce citlivému průkazu mykobakteriální DNA lze použít polymerázovou řetězovou reakci (typ NAAT – nucleic acid amplification test). Tento test detekuje mykobakterie pomocí amplifikace cílových sekvencí nukleových kyselin. U pozitivních kultivačních nálezů se provádějí testy citlivosti na jednotlivá antituberkulotika k vyloučení rezistence. (Doležalová and Křepela, 2018)

7.1.5 Histologické vyšetření

Histologické vyšetření se provádí se k průkazu specifické granulační tkáně z biologického materiálu, nejčastěji z exstirpovaných lymfatických uzlin, plicní biopsie nebo jiných mimoplicních ložisek. Pro specifický zánět jsou typické rozsáhlé kaseifikující granulomy s centrální nekrózou a palisádovitě uspořádané obrovské mnohjaderné Langhansovy buňky. Histologické vyšetření neodliší tuberkulózu od mykobakteriízy.

7.1.6 Pomocné laboratorní metody

Z dalších laboratorních vyšetření může být přínosné především stanovení adenosindeaminázy v pleurálním výpotku, ev. v likvoru při podezření na bazilární tuberkulózní meningitidu.

7.2 Diagnostika non-tuberkulózních mykobakterií

V diagnostice non-tuberkulózních mykobakterií platí podobné diagnostické schéma jako u tuberkulózy.

7.2.1 Epidemiologická souvislost.

Epidemiologická souvislost nebývá tolik jasná jako u tuberkulózy. U NTM nebyl popsán interhumánní přenos. Způsob přenosu není přesně definován, hlavní faktor je expozice mykobakteriím v zevním prostředí. V přenosu NTM infekce se nejčastěji uplatňuje inhalace infekčního aerosolu z přirozených nebo umělých rezervoárů, tj. infikovaných vodních nádrží, koncových vývodů vodovodního systému v průmyslových podnicích nebo domácnostech. Predilekčními faktory pro vznik klinických forem mykobakterií jsou poruchy imunity (zejména infekce HIV, AIDS) a strukturální změny plicního parenchymu při konkomitantních plicních onemocněních (CF, CHOPN atd.) Nejčastější klinické projevy asociované s onemocněním NTM jsou plicní choroby (NTM podobná tuberkulóze, bronchiektázie, hypersenzitivní pneumonitida), infekce kůže, měkkých tkání a kostí, velmi závažná a život ohrožující diseminovaná plicní forma typická pro pacienty s HIV infekcí a CF. (Bártů, 2003)

7.2.2 Zobrazovací metody

K zobrazení plicních forem NTM se využívání radiologických metod. Hlavní je skiagram hrudníku a HRCT. Léze se typicky zobrazují jako centrilobulární noduly – tzv. „tree in bud“ dále jako oboustranné cylindrické bronchiektazie, bronchioloektazie, peribronchiolární infiltráty, konsolidace tkáně a kavitace. V diagnostice aviární lymfadenitidy se využívá ultrazvuku. Typickým ultrazvukovým obrazem jsou pakety uzlin s centrální kolikvaci a někdy kalcifikacemi. Při rozsáhlejších nálezech se může zobrazení rozšířit o magnetickou rezonanci.

7.2.3 Kožní testy a IGRA testy

Kožní test s aviárním sensitinem bývá pozitivní u infekcí způsobených *Mycobacterium avium complex*. IGRA test bývá pozitivní při infekci *M. tuberculosis complex*, *M. kansasii*, *M. szulgai*, *M. marinum*.

7.2.4 Bakteriologické vyšetření

Bakteriologické vyšetření se opírá o mikroskopii, kultivaci na pevných a tekutých půdách, urychlenou kultivaci metabolickými metodami s paralelní kultivací na pevných půdách, amplifikační metody pro průkaz netuberkulózních mykobakteriálních druhů. Kultivace je velmi náročná a trvá 6-9 týdnů.

7.2.5 Histologické vyšetření

Pro potvrzení diagnózy je rozhodující histologický náález z extirpovaných uzlin (granulomatózní zánět, Langhansovy palisádovitě uspořádané buňky, centrální nekróza).

8 Historie boje proti tuberkulóze

Přestože historie tuberkulózy provází lidský druh po celé trvání dějin, až do začátku 20. století se za jediné možné způsoby, které mohou ovlivnit průběh nemoci, považoval klid, změna vzduchu a dobrá výživa. V 19. století se na těchto principech otevřela první sanatoria s ústavní klimatickou léčbou. Prvním zařízením tohoto typu bylo Brehmerovo sanatorium v roce 1854. Další slavná vysokohorská sanatoria vznikala v téže době např. ve švýcarském Davosu nebo německém Leysinu. Hlavní důraz byl kladen na pobyt na čerstvém vzduchu a bohatou stravu. (Daniel, 2011)

V tehdejší Československé říši se budování léčebných ústavů pro TB ve srovnání se západní Evropou opozdilo o několik desetiletí. První sanatorium pro léčbu skrofulózních dětí založil F. Hamza (1868–1930) v roce 1901 v Luži u Litomyšle. Jednalo se o komplexní léčebné zařízení pro léčbu TB (včetně chirurgické). I zde byl kladen maximální důraz na hygienicko-dietetický režim s pobytem na čerstvém vzduchu, otužování, rehabilitaci a pracovní terapii. Byla zde zřízena ústavní škola a pobyt nemocných se nesl v duchu rodinného života. Počet ošetřovaných dětí se z původních 11 v roce 1901 postupně zvyšoval a v době převzetí zemskou správou přesáhl již 400 dětských pacientů.

Druhý léčebný ústav pro TB vznikl v roce 1905 v Žamberku. Původně byl profilován jako letní tábor pro chudé děti trpící skrofulózou, anemií a křivicí nebo ohrožených TB. V roce 1906 bylo pak Albertinum schváleno jako celoroční TB sanatorium pro děti i dospělé.



Obrázek 19 Dětská tuberkulózní léčebna Albertinum Žamberk na dobových fotografiích. (Laboratoře dřívě | Albertinum Žamberk, no date)

Třetí ústav určený výhradně pro léčbu dospělých byl vybudován na Pleši u Nové Vsi u Dobříše.

Zřízení prvního dispenzáře jako posledního článku organizovaného boje proti TB v Čechách prosadil v roce 1904 E. Maixner (1847–1920), který se zkušenosti získané během studijních pobytů ve Francii a Belgii. Úkolem dispenzáře bylo vyhledávání, diagnostika a stanovení závažnosti nových onemocnění TB a zejména také sociální péče o nemocné, tj. zjišťování životních podmínek nemocných, poradenství v péči o rodiny nemocných, přidělování hmotných podpor, poskytování hygienických prostředků, osvěta apod. Dispenzář byl umístěn v Kateřinské ulici v Praze 2. (Kubín, 2013)

Zásadní zvrat v boji proti tuberkulóze představoval Kochův objev, který prokázal mikrobiální podstatu onemocnění a její nakažlivý charakter. Díky tomu vznikly teoretické zárodky individuální a epidemiologické prevence a léčby. Začal vývoj tzv. dispenzářů, které evidovaly nemocné s tuberkulózou, doporučovaly jejich izolaci a kontroly kontaktů. Tehdy vzniklé základy tzv. depistáže nových onemocnění trvají dosud. Podnikaly se též pokusy o umístění dětí z ohrožených rodin do zdravého venkovského prostředí. Dispenzáře měly též širokou osvětovou činnost. Propagovaly zásady osobní hygieny, nošení vzdušnějších oděvů, správné stravování a v neposlední řadě osvětu sociální – hygienu bydlení apod. Po první světové válce se činnost dispenzářů dále rozšířila o péči preventivní a léčebnou. Dispenzáře byly dovybaveny rentgenovým přístrojem, pracoval zde lékař – ftizeolog a zdravotní sestry. Sestry řešily převážně otázky sociální, dohlížely, aby nemocný měl samostatné lůžko, byl izolován od ostatních členů rodiny, používal plivátko.

Konec 19. století přinesl také další léčebné metody. Byly to první chirurgické pokusy o zvládnutí choroby. Předpokladem bylo, že v plicích, která se nepohybuje, dojde rychleji ke snadnější lokalizaci procesu, jeho ohraničení a zvápenatění. Prvenství mezi umělými

léčebnými pneumothoraxy se dělí mezi Itala Carla Forlaniniho a Francouze Pierra Potaina ke konci 19. století. Další léčebnou chirurgickou metodou byla operace na bráničním nervu, tzv. frenikotomie. Jednu z prvních resekcí plic provedl v roce 1891 Tuffier, když odstranil plicní vrchol u 25 - letého nemocného.

Všechny tyto metody měly jen částečné působení, protože nepostihovaly vlastní příčinu nemoci – Kochův bacil. Zásadním obratem proto bylo až objevení prvního antibiotika s protituberkulózní účinností – Streptomycinu v roce 1943. Syntetizoval ho americký biolog s ukrajinskými kořeny Selman Abraham Waksman. Záhy pak následoval další objev protituberkulózního léku, kyseliny paraaminosalicylové (PAS) v roce 1946. Isoniazid byl syntetizován již v roce 1912 v Praze Hansem Mayerem a Malym, ale jejich objev nebyl tehdy využit. Isoniazid byl pak znovu syntetizován a uveden do praxe až v roce 1952. Další léky pak následovaly. Po dlouhé pauze byly zařazeny nové léky na léčbu multirezistentní tuberkulózy v roce 2012 bedaquilin (Sirturo) a v roce 2014 delamanid (Delyta). (JF, DE and PC, 2015)

9 Kalmetizace



Obrázek 20 Historická známka z 30.let 20. století propagující BCG-vakcinaci

Obrázek 21 Historický plakát z 30.let 20. století propagující BCG-vakcinaci (July 18: 90 Years of Tuberculosis Vaccination | History of Vaccines, no date)

Dalším zlomovým momentem v boji proti tuberkulóze se stalo očkování. Lékař Camille Guérin a zvěrolékař Albert Guérin pracovali od začátku 20. století v Pasteurově ústavu v Lille na tvorbě nové vakcíny. Snažili se vytvořit oslabený kmen *Mycobacterium bovis*. Tento proces byl 13 let neúspěšný až do doby, kdy bakterii pasážovali za nepříznivých podmínek na bramboru obohaceném o žluč a glycerol. Podařilo se jim vytvořit oslabený kmen, v němž byla odstraněna antigenní oblast RD1. Na jejich počest byl tento kmen pojmenován *Mycobacterium bovis BCG*. Poprvé byla tato vakcína v roce 1921 použita v orální formě u novorozенého dítěte, jehož matka zemřela při porodu, o dítě měla pečovat babička nemocná

tuberkulózou. Očkování bylo úspěšné, dítě neonemocnělo. O svém objevu v roce 1924 referovali na kongresu v Paříži. Zpráva měla velký ohlas a v roce 1927 již byly v 26 zemích světa BCG laboratoře. V roce 1930 bylo na konferenci Mezinárodní unie proti tuberkulóze v Oslo již referováno o očkování 210 tisíc lidí proti tuberkulóze. Pro slibně se rozvíjející očkovací program byla velkým zabrzděním tzv. Lübecká tragédie. V německém městě Lübecku bylo naočkováno 240 dětí omylem plně virulentním kmenem *Mycobacterium tuberculosis* a 72 dětí zemřelo. (Fox, Orlova and Schurr, 2016) Tato tragédie a II. světová válka očkovací program na dlouho zabrzdila. Renesance nastala až v roce 1948, kdy se konal I. mezinárodní sjezd BCG v Paříži. V poválečném Československu se očkovalo intradermálně podávanou Šulovou vakcínou od druhé poloviny 40. let. Nejprve zkušebně, od roku 1949 se očkovaly vybrané ročníky a v roce 1953 bylo uzákoněno celoplošné očkování proti tuberkulóze. Komplikace po BCG vakcinaci provázely vakcínu hned od jejího vzniku. V době, kdy byla podávána orálně, byly pozorovány hnisavé otitidy, retrofaryngeální abscesy a krční lymfadenitidy. Výskyt komplikací, jejich rozsahu a závažnosti se odvíjel v historických souvislostech na právě užívaném typu vakcíny. Na konci 50. let se v poválečném Československu začalo očkovat pod dohledem UNICEFu. K očkování se používala dánská vakcína 725, která byla velmi účinná, ale provázela ji vysoký počet komplikací. Celoplošné povinné očkování novorozenců bylo zahájeno v roce 1953. Očkování se provádělo tzv. Šulovou vakcínou. Doc. MUDr. Ladislav Šula, CSc. Vedl v té době pražskou BCG laboratoř a jeho pracovnímu týmu se podařilo snížit zbytkový virulenci původního dánského kmene. Vznikl tzv. pražský podkmen 725, který byl s dobrými výsledky využíván téměř 30 let. Na základě politického rozhodnutí RVHP se v roce 1980 začala používat sovětská vakcína odvozená z původního francouzského kmene. V době zavedené sovětské vakcíny se začaly významnou měrou objevovat kostní komplikace (incidence 3,7/100 000 očkovaných), proto se od poloviny roku 1985 ředila na polovinu. Počet lokálních komplikací se nezměnil a kostní komplikace poklesly jen mírně, proto se od roku 1994 začala používat německá vakcína Behring 500, připravená z dánského kmene 1331. V polovině roku 2000 se přestala vyrábět. Od října 2000 se začala dovážet vakcína SSI Copenhagen, připravená shodně z dánského kmene 1331 a vyráběná ve Státním sérovém institutu (SSI) v Kodani. (Svobodová, 2014) (Krepela, 1981)

Účinná farmakoterapie, kalmetizace, dispenzarizace nemocných, důsledná depistáž a sledování kontaktů a v neposlední řadě sociální péče vedla k prudkému snížení počtu nemocných tuberkulózou v rozvinutých zemích. Sociální péče se zabývala bytovou otázkou, bojem proti chudobě a izolací nemocných. Úspěšná epidemiologická situace v tehdejší Československu vedla mezi lety 1986 a 1992 ke zkusnému přerušování celoplošné povinné kalmetizace ve třech krajích – Středočeském, Jihočeském a Východočeském. Očkovaly se pouze děti z rizikových rodin (kontakty, romské děti) a děti rodičů, kteří kalmetizaci požádali. Kontrolní skupinu představovaly zbylé kraje. Nekalmetizované děti byly pravidelně kontrolovány v intervalu dvou let až do 6. narozenin tuberkulinovým testem. Od 1. dubna 1986 do 31. března 1992 se jednalo o 165 884 dětí, v kontrolní skupině bylo 600 195 dětí. Ve srovnání obou skupin byl zjištěn patologický nález ve skupině nekalmetizovaných, konkrétně u 50 dětí. U 33 dětí se jednalo o plicní nálezy a 17 dětí o mimoplicní nálezy. U mimoplicních

nálezů se jednalo o specifickou lymfadenitidu krčních uzlin způsobenou nontuberkulózními mykobakterií, nejčastěji *Mycobacterium avium*. Vzhledem k těmto datům byl pokus ukončen a od dubna 1992 byla povinná celoplošná kalmetizace novorozenců obnovena. (Trnka, Daňková and Švandová, 1993b)

Dobrá epidemiologická situace ve výskytu tuberkulózy začátkem 21. století, postupné opouštění celoplošného vakcinačního programu v ostatních státech Evropské unie a vyskytující se komplikace po BCG vakcinaci byly důvodem, proč se stále vášnivěji debatovalo o možném přerušení BCG vakcinace u nás. Nejprve došlo ke zrušení revakcinace v roce 2009 a poté v roce 2010 ke zrušení povinné celoplošné vakcinace. Byla zavedena vakcinace selektivní týkající se pouze rizikových skupin nově narozených dětí. Indikace vymezuje vyhláška č. 299/2010 Sb.

9.1 BCG vakcína

BCG vakcína je dosud jediná ve světě používaná vakcína proti tuberkulóze. Je to živá vakcína obsahující atenuovaný kmen *M. bovis*, z kterého byla odstraněna antigenní oblast RD1, díky čemuž se biologicky výrazně odlišuje od *M. tuberculosis*. Stupeň ochrany dosažené BCG vakcinací je proměnlivý hlavně v závislosti na očkovaném jedinci (věk v době imunizace, promoření jinými mykobakterií, geografické podmínky atd.) a na použité vakcíně (typ vakcíny, způsob aplikace). Jednotlivé studie analyzující stupeň ochrany se významně liší.

Více než 90 % BCG vakcín užívaných ve světě je založeno na čtyřech hlavních subkmenech: francouzský Pasteurův kmen 1173 P2, dánský kmen Copenhagen 1331, od něj odvozený kmen Glaxo 1077 a kmen Tokyo 172. Laboratorní a klinické pozorování rozdělilo některé BCG subkmeny na „silné“ (za silně reaktogenní jsou považovány kmeny Pasteur 1173 P2 a Copenhagen 1331) a „slabé“. Silné jsou imunogennější na zvířecích modelech, vyvolávají vyšší stupeň kožní hypersenzitivity a očekává se od nich vyšší ochrana vůči tuberkulóze než u slabých kmenů.

BCG vakcíny v používané v Československu

Období	Druh vakcíny	Dávka i.d.	Komplikace
	Počet zárodků		lokální kostní
1948–1949	dánský kmen 725	0,1 ml	0,3-1,0 %
1950–1979	pražský podkmen 725	0,1 ml	0,03 %
1980–1993	ruská vakcína BCG1	0,1 ml	
1980 – 30.6.1985	500 000 – 1 500 000		0,1 % 3,7/100 000
1.7.1985 – 1993	250 000 – 750 000		0,1 % 2,3/100 000
1994–1996	BCG Behring 500	0,05 ml	0,4 % 1/100 000

	150 000 – 300 000		
1997–2000	BCG Behring	0,1 ml	0,2 % 0,3/100 000
	100 000 – 300 000		
2000–2010	SSI Copenhagen	0,05 ml	0,4 % 0,3/100 000
	100 000 – 400 000		

Tabulka 1 Seznam vakcín proti tuberkulóze, které se používaly v Československu (Křepela and Vančíková, 2013)

Kromě samotných živých zárodků *Mycobacterium bovis* obsahuje vakcína i pomocné látky, jako je natrium-hydrogen-glutamát, heptahydrát síranu hořečnatého, hydrogenfosforečnan draselný, monohydrát kyseliny citronové, monohydrát asparaginu, citronan amonno-železitý, 85% glycerol a voda na injekci.

Probíhá intenzivní výzkum zaměřený na vývoj nových vakcín, které budou účinnější a bezpečnější. (Bloom, 2018)

9.2 Mechanismus účinku BCG vakcíny

Účinek BCG vakcíny vyplývá z principu imunitní odpovědi na infekci *M. tuberculosis*. Tyto poznatky jsou zásadní pro pochopení mechanismu účinku BCG vakcíny a pro vývoj nových vakcín.

Po intradermální aplikaci BCG vakcíny dojde ke vzniku lokální zánětlivé reakce. Oslabené mykobakterie putují do regionálních lymfatických uzlin a dále do celého těla. Reakce imunitního systému odpovídá reakci na endogenní na thymu závislé antigeny, tzn. že se jedná o buněčnou specifickou imunitní odpověď zprostředkovanou cytotoxickými (CD8+) T-lymfocyty, stimulovanými APC a Th1-lymfocyty. Předpokládá se, že hlavně buněčná odpověď indukovaná primovakcinací a vznik paměťových T-lymfocytů tvoří ochranu proti hematogennímu šíření mykobakterií z místa primoinfekce, pokud dojde k infekci virulentními mykobakteriemi. Tato buněčná imunita se vyvíjí během šesti týdnů. Proto je BCG primovakcinace účinná hlavně proti diseminovaným formám a TBC meningitidám u dětí. Protilátkové imunitě se nepřikládá velká důležitost. (Flynn, 2004)

Na účinnost BCG vakcíny má vliv expozice dětí environmentálním mykobakteriím. Expozice těmto mykobakteriím interferuje s BCG vakcinací dvěma způsoby. Prvním mechanismem je maskování, kdy environmentální mykobakterie indukují mírnou buněčnou antimykobakteriální imunitu (stimulovanou Th1), která už po vakcinaci dále nenarůstá. Druhým mechanismem je blokování replikace BCG díky preexistující antimykobakteriální imunitě, což brání možnosti vzniku postvakcinační imunity. Z tohoto důvodu se preferuje

očkovaní novorozenců, kteří ještě nebyli vystaveni mykobakteriím z prostředí. (McShane, 2009)

9.3 Účinnost BCG vakcíny

Otázka účinnosti BCG vakcíny se diskutuje víceméně od začátku jejího používání. Dlouhodobě tradovaný postulát byl, že vakcína je neúčinnější v prevenci hematogenního šíření *M. tuberculosis* a že ochrana před plicními formami choroby je minimální. Meta-analýza Rodríguezové et al. z roku 1993 analyzovala vakcinační účinnost odděleně pro plicní onemocnění a pro bazilární meningitidu/miliární tuberkulózu. Účinnost vakcíny v ochraně proti bazilární meningitidě/miliární tuberkulóze byla větší než v ochraně proti plicním formám. Protektivní efekt u bazilární meningitidy/miliární tuberkulózy byl u randomizovaných kontrolovaných studií 86 % (CI 95 % 65, 95) a ve studiích případů a kontrol 75 % (95 % CI: 61, 84). (Rodrigues, Diwan and Wheeler, 1993)

Široce citovaná meta-analýza Colditz et al. z roku 1995 uvádí protektivní účinek BCG vakcíny na všechny formy tuberkulózy na 50 %. Ochrana před bazilární meningitidou se pohybuje až kolem 64 %. (Colditz, 1994)

Meta-analýza efektivnosti BCG vakcíny proti dětské bazilární meningitidě a miliární tuberkulóze Trunze et al. z roku 2006 uzavírá, že BCG vakcinace je vysoce efektivní prevence těchto závažných forem tuberkulózy u dětí a měla by být zachována v zemích s vysokou incidencí TB. V Jihovýchodní Asii by se zabránilo vzniku 46 % případů, v subsaharské Africe 27 %, v oblasti západního Pacifiku 15 %. (Trunz, Fine and Dye, 2006a)

Překvapením byla tedy další rozsáhlá meta-analýza z Velké Británie z roku 2014 autorů Roy et al. Jednalo se o meta-analýzu 14 studií s 3855 očkovanými a neočkovanými dětmi do 16 let s čerstvou expozicí TBC a následně vyšetřených IGRA testy. Závěrem této práce byla zjištěna statisticky signifikantní (19 %) vakcinační účinnost na snížení rizika plicní TB. (Roy *et al.*, 2014)

Mezi další studie dokladující také ochranu dětí před plicními formami tuberkulózy předložil Eriksen et al. v časopise Thorax roce 2010. Na lokální epidemii tuberkulózy v jeslích v Londýně, kde jedna z vychovatelek onemocněla tuberkulózou a se symptomy nemoci pracovala dalších 9 měsíců, dokládal menší procento infikovaných dětí ve skupině BCG vakcinovaných než nevakcinovaných. Ochranný efekt vakcíny byl stanoven na 66 %. (Eriksen *et al.*, 2010a)

Mezi poslední práce patří průřezová studie Katelaris et al. z roku 2019 z Velké Británie. Tato studie hodnotila vakcinační efekt BCG vakcinace na vznik latentní tuberkulózní infekce po kontaktu s bakteriologicky ověřenou tuberkulózou u dospělých. Hodnoceno bylo 3453 nedávných kontaktů s TB, z nichž se u 27,5 % vyvinula LTBI. Byla zde vyhodnocena silná asociace mezi BCG a LTBI (ODDS 0,7; CI 95 %; 0,56-0,87 P = .0017). Vakcinační účinnost z této studie byla stanovena na 30 %. Z této studie vyplývá, že předchozí BCG vakcinace

může ve 30 % případů ochránit před vznikem latentní či manifestní TB. (Katelaris *et al.*, 2020a)

Důvodem rozdílných výsledků výše zmíněných meta-analýz by mohlo být použití IGRA testů místo dříve používaného vyhasnutí tuberkulinové reakce u očkováných jedinců. Důvody variabilní účinnosti vakcíny byly též široce diskutovány. Byla navržena řada teorií, mezi kterými jako důvody dominovaly vliv rozdílné zeměpisné šířky, metodologické rozdíly mezi studiemi, odlišnosti v použitých vakcínách, rozdílná vnímavost populace.

Protektivní imunita se vyvíjí během 4–6 týdnů po vakcinaci. Délka doby ochrany vakcinace není jasná, udává se 10–20 let a má klesající trend. Autoři Packe a Innes v roce 1998 hodnotili účinnost vakcinace a délku vakcinační ochrany. Závěrem jejich práce byla účinnost očkování ve věkové skupině 0-3 roky 77 %, 4-6 let 60 %, 7-9 let 49 % a 10-12 let 27 %. (Packe and Innes, 1989)

Dá se říct, že účinnost BCG vakcíny proti tuberkulóze není jednoznačně stanovena. Mezi dobře prokázáné účinky patří téměř 100 % ochranu proti aviárním mykobakteriózám a poskytuje významnou ochranu proti lepro a vředu buruli (infekce *M. ulcerans*). (Murphy, Corner and Gormley, 2008)

9.4 Účinnost BCG revakcinace

Do roku 2009 se v České republice prováděla revakcinace 11letých dětí, které měly negativní tuberkulinový test. Tuberkulinový test (PPD) byl považován za indikátor obranyschopnosti proti TBC a při jeho negativitě se prováděla BCG revakcinace. WHO již v roce 1995 zpochybnila výpovědní hodnotu tuberkulinové kožní reakce jako test účinnosti BCG a doporučila její zrušení. Výběr dětí určených k BCG revakcinaci dle výsledku PPD testu byla tedy považována za velmi spornou. Účinnost BCG revakcinace nebyla prokázána žádnou odbornou studií.

V uznávané publikaci Mezinárodní unie proti tuberkulóze a plicním nemocem (IUATLD) se píše, že neexistuje průkaz zvýšení imunity proti TB prováděním revakcinace. Je to tím, že revakcinace zapadá do věku s nejnižším výskytem TB a v tomto období nelze reálně protektivní efekt revakcinace zjišťovat. Provádění revakcinace je dle IUATLD hodnoceno přinejmenším jako dubiózní a variabilní. (Lotte *et al.*, 1988)

Zásadnější jsou prohlášení WHO a odborných společností Británie, USA a Kanady, ale i dalších odborných sdružení a odborníků skupiny EuroTB, která lze shrnout tvrzením: „Revakcinace neprokázala racionální význam a není doporučována.“ V roce 1998 byla publikována finská studie efektu zrušení revakcinace autorů Tala-Heikkila. Práce na studii započala v roce 1990, kdy byla v zemi zrušena revakcinace. Finská incidence TB byla tehdy v celé populaci 15,4/100 000 a u dětí 4,2/100 000. Efekt zrušení revakcinace byl sledován u dvou kohort. První tvořily revakcinované děti narozené v letech 1969 až 1974 a druhou nerevakcinované děti narozené v letech 1979 až 1984. Sledování trvalo vždy šest let, a to v letech 1980 až 1985 u revakcinovaných a v letech 1990 až 1995 u nerevakcinovaných.

Zařazeno bylo 388 099 dětí a vyhodnoceno bylo 1 347 266 statistických záznamů (prospektivně i retrospektivně). U nerevakcinovaných dětí se za sledované období vyskytly tři onemocnění TB (incidence 2,2/100 000), u skupiny s revakcinací pět (incidence 3,8/100 000). U nerevakcinovaných bylo relativní riziko pro tuberkulózu signifikantně nižší: 0,59. Tento výsledek byl zřejmě nejvíce ovlivněn faktem, že incidence TB ve Finsku ve sledovaných letech klesla z 15,4/100 000 na 12,9/100 000. Závěr studie byl tedy jednoznačný: zrušení BCG revakcinace neovlivňuje pokles výskytu TB, revakcinace v populaci s nízkou incidencí TB má velmi malý nebo žádný efekt. (Tala-Heikkilä, Tuominen and Tala, 1998)

Japonská studie z roku 2002 se zabývala ekonomickým efektem zrušení revakcinace. Na základě dat kohorty školáků revakcinovaných v roce 1996 bylo provedeno vyhodnocení s hypotetickou kohortou 1,35 milionu dětí základní školy a 1,51 milionu dětí střední školy (incidence TB v Japonsku byla tehdy 30/100 000). Studie kalkulovala s hypoteticky vysokým účinkem BCG revakcinace-stejným, jako se někdy optimisticky uvádí i účinek primární BCG vakcinace, tj. snížení výskytu TB o 50 %. Teoreticky by u nerevakcinované populace došlo v období chybění předpokládané ochrany BCG revakcinací v Japonsku k 296 případům TB. Cena prevence jedné TB byla propočítána na 108 378 dolarů (2,2 milionu Kč), pro prevenci jedné TBC by bylo třeba 4 963 imunizací. Závěr studie byl hodnocen tak, že BCG revakcinace není podpořena vědeckými ani ekonomickými daty a Japonsko ukončilo revakcinaci v dubnu 2005. (Rahman *et al.*, 2001)

Další zemí, která provedla studie účinnosti revakcinace, je Brazílie. Paralelní brazilská studie BCG-REVAC byla publikována v časopisu Lancet v roce 2005. Proběhla v 767 školách a původně zahrnula 348 139 dětí. Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl výskytu TBC mezi randomizovanými skupinami dětí, které byly revakcinovány (incidence TBC 29,3/100 000), a mezi dětmi, které nebyly revakcinovány (30,2/100 000). Průměrný rozdíl mezi sledovanými kohortami byl 9 % (relativní riziko vzniku TB 0,97). Autoři závěrem vyhodnotili, že revakcinace od 7 do 14 let neprokázala podstatný ochranný efekt a neměla by být doporučována. Další brazilská individualizovaně randomizovaná studie Recife byla publikována v roce 2006. Ve třech kohortách (7 až 9, 10 až 14 a 15 až 19 let) bylo sledováno 646 dětí, z toho 477 nerevakcinovaných kontrol. Závěr studie měl zcela jednoznačně negativní výsledek ve smyslu ochranného účinku BCG revakcinace. (Rodrigues *et al.*, 2005a)

Z pohledu „evidence based medicine“ bylo zřejmé, že průkaz zvýšení imunity proti TB prováděním BCG revakcinace nebyl doložen. Ve střední a západní Evropě byla revakcinace zrušena výrazně dříve než v České republice a nebyla doporučována žádnou mezinárodně uznávanou vědeckou institucí. Na základě těchto argumentů byla revakcinace adolescentů BCG vakcínou zrušena v České republice v roce 2009. (Menzies, 2000)

Malajská meta-analýza dostupných studií na protektivní efekt BCG revakcinace v zemích s vysokou incidencí tuberkulózy vyšla v roce 2013. Srovnávány byly randomizované kontrolované studie a studie případů a kontrol. Ve výsledném hodnocení nebyl zhodnocen signifikantní rozdíl v incidenci a relativním riziku vzniku tuberkulózy mezi skupinou

revakcinovaných a nerevakcinovaných. Ani tato práce v zemích s endemickým výskytem tuberkulózy revakcinaci nepodpořila. (Ahmad *et al.*, 2013)

9.5 Kontraindikace BCG vakcíny

Absolutní kontraindikací podání živé BCG vakcíny je aplikace osobám s nedostatečnou buněčnou imunitou, včetně osob léčených imunosupresivními léky, např. léčba ACTH, kortikosteroidy, cytostatiky a radiační terapie a známé těžké alergické reakce na nějakou ze složek vakcíny. Důvodem odkladu očkování je akutní onemocnění, horečka, závažné a/nebo zánětlivé kožní onemocnění, hmotnost novorozence pod 2500 g. Dalšími kontraindikacemi pro aplikaci vakcíny je tuberkulóza v anamnéze, pozitivní tuberkulinová reakce, hemoblastózy, či HIV infekce. (Křepela, 2002)

9.6 Nežádoucí účinky BCG vakcíny

BCG vakcína je stále považována za jednu z nejbezpečnějších dostupných vakcín, nežádoucí účinky po použití této vakcíny jsou relativně vzácné. Závažné reakce se týkají téměř výhradně imunokompromitovaných jedinců. Přesto některé práce navrhují rozšíření absolutních a relativních kontraindikací vzhledem k nežádoucím účinkům BCG vakcíny. Faktory, které mohou mít vliv na vznik nežádoucích účinků, zahrnují účinnost a dávku vakcinačního kmene, cestu aplikace, věk a stav imunity očkovaného jedince, dovednosti očkovacího a v neposlední řadě i nedostatečný systém sledování a hlášení nežádoucích účinků. (FitzGerald, 2000) Ve světovém měřítku je otázka bezpečnosti BCG vakcíny stále zásadní hlavně vzhledem k pandemii HIV a stoupajícímu záhytu vrozených imunodeficiencí majících za následek diseminované BCG infekce.

V České republice se otázka bezpečnosti BCG vakcíny a jejích nežádoucích účinků diskutuje v souvislosti s velmi nízkou incidencí TB v ČR na prvním místě, dále nekompletní protektivitou BCG vakcíny a neexistujícím způsobem včasné diagnostiky vrozených imunodeficitů u novorozenců. (Thon, 2010)

9.6.1 Rozdělení nežádoucích účinků

Podle toho, jaké NÚ jsou zmíněny v SPC, je můžeme rozdělit na očekávané (popsané v SPC), neočekávané (nejsou popsány v SPC) a závažné. Závažný nežádoucí účinek je takový, který způsobí úmrtí pacienta, ohrozí jej na životě, vážně poškodí jeho zdraví, způsobí trvalé následky, hospitalizaci nebo její prodloužení, způsobí vrozenou anomálii u potomků nebo jiné klinicky významné důsledky. Podezření na jakýkoliv závažný nebo neočekávaný NÚ podléhá hlášení. Všechny dále zmíněné nežádoucí účinky jsou popsány v SPC přípravku BCG VACCINE SSI.

Nežádoucí účinky po primovakcinaci je možné rozdělit na primární a sekundární. Primární vznikají pouze po podání BCG vakcíny. Sekundární NÚ vznikají v místě klinicky zhojené reakce po BCG vakcinaci po podání jedné nebo více dávek následného očkování (obvykle hexavakcína).

Jako komplikace po BCG vakcíně jsou označovány závažné reakce po očkování. Vznik vřídka velikosti do 10 mm je běžnou reakcí na podání vakcíny.

9.6.2 Lokální komplikace po BCG

Komplikace po BCG vakcinaci, podléhající hlášení, jsou označovány tyto stavy: Ulcerace nebo abscesy v místě očkování velikosti 10 a více mm u novorozenců, 20 a více mm u starších dětí. Zvětšení regionálních uzlin (axilárních, nadklíčkových nebo na krku vlevo) nad 10 mm, při sklonu ke kolikvaci nebo vzniku píštěle bez ohledu na velikost. Kožní komplikace v okolí místa očkování nebo i na vzdáleném místě (lupoidní reakce), podkožní a svalové granulomy, keloidní jizvy, erythema nodosum.



Obrázek 22 Lokální absces v místě po očkování (archiv autorky)

9.6.3 Orgánové komplikace po BCG

Mezi orgánové komplikace po BCG vakcinaci patří postižení osteoartikulární, oční, ledvinné, hepatosplenomegalie, lymfadenitidy generalizované, hilové, mezenteriální, BCG meningitida, hematogenní diseminace BCG vakcíny fatální a non-fatální. (Krepela, Galliova and Sejdova, 1985) (Krepela *et al.*, 1992)

9.6.4 Kostní komplikace po BCG vakcinaci

Osteoartikulární postižení patří k nejzávažnějším komplikacím po BCG vakcinaci. BCG ostitidy vznikají hematogenní diseminací živých zárodků z místa aplikace a pomnožením v kostní dřeni.

Kostní postižení po BCG vakcinaci bylo evidováno od poloviny padesátých let zvláště ve Švédsku a Finsku. Zatímco v ostatních evropských zemích a mimo Evropu byly tyto

komplikace popsány ojediněle (0,06/100 000 očkovaných všech věkových skupin), byl výskyt ve Švédsku a Finsku více než padesátkrát vyšší (3,5 resp. 4,6/100 000 očkovaných). Na základě toho bylo v roce 1975 zastaveno ve Švédsku očkování novorozenců. Stejně tomu bylo v Norsku a Dánsku. Jedině ve Finsku, pro stále vysokou incidenci tuberkulózy, v očkování pokračovali. V roce 1979 přešli ale z dánské vakcíny na anglickou vakcínu Glaxo, po které nebyly v Anglii ostitidy popsány. Ve Finsku však byl jejich výskyt pozorován i po této vakcíně. Vzhledem k tomu, že nebylo možno vyloučit souvislost s místem aplikace vakcíny (ve Skandinávii se do té doby očkovalo výhradně do stehna), přešli na očkování do ramene. Tato změna však situaci neovlivnila. Časový interval od vakcinace do vzniku příznaků je podle skandinávských autorů dlouhý od 4 do 144 měsíců, nejčastěji 7 až 24 měsíců, v průměru 18 měsíců. Tito autoři pozorovali, že v případech, kde ostitida vznikla za dobu delší než tři a půl roku po očkování, byla vždy postižena jen děvčata. Pokud bylo provedeno histologické vyšetření, byla prokázána specifická tkáň stejného charakteru jako při přirozené tuberkulózní infekci. Bakteriologický průkaz s izolací BCG kmene býval pozitivní u poloviny vyšetřených případů. Podle lokalizace byla nejčastěji hlášena postižení sternu, klavikuly, dlouhých kostí horních i dolních končetin, v menší míře žebra, drobné kosti končetin, nejméně často páteř a ploché kosti lebky. Kostní postižení bylo obvykle ohraničeno na jedno místo, v ojedinělých případech bylo pozorováno současné postižení dvou nebo tří kostí. (BÖTTIGER *et al.*, 1982)

Obdobné pozorování bylo provedeno v Japonsku v letech 1998–2007, kdy bylo popsáno 22 případů osteitidy u dětí, které byly vakcinovány proti TB. To představuje velmi nízkou incidenci této komplikace (incidence 0,2/100 000 očkovaných). Většina případů se projevila až 9–18 měsíců po vakcinaci. Obvykle byly postiženy kosti končetin, na rentgenu byly zřetelné dutinové formace v postižené kosti často s abscesem v okolí léze. Definitivní diagnóza byla učiněna až po detekci BCG z hnisu nebo bioptovaného materiálu. Postižení pacienti v tomto souboru byli vyléčeni po 6–12 měsících terapie antituberkulotiky bez komplikací. (Koyama, Toida and Nakata, 2009)

Velmi podrobné sledování kostních komplikací po BCG vakcinaci prováděl Křepela *et al.* na Pediatrické klinice v pražské Thomayerově nemocnici v průběhu 34 let 1980–2013. Mezi postiženými bylo 36 chlapců a 26 děvčat, tedy převaha chlapců nad děvčaty v poměru 1,55:1. Převážná většina dětí byla očkována v novorozeneckém období. Výjimkou byli dva pacienti ročníku 1979, kteří byli kalmetizováni po porodu českou vakcínou a revakcinováni ruskou vakcínou ve věku jednoho roku, respektive sedmi let. Interval mezi BCG vakcinací a prvními příznaky onemocnění se pohyboval od jednoho do 45 měsíců, v průměru 15,1 měsíce. U chlapců to bylo od jednoho do 34 měsíců, v průměru 15,2 měsíce, u děvčat od 5 do 45 měsíců, v průměru 15 měsíců. Nebyl tedy prokazatelný rozdíl mezi inkubační dobou chlapců a děvčat. Nejvíce případů bylo nahromaděno mezi 7. a 17. měsícem (40 případů). Nejčastější bylo postižení dlouhých kostí (36 případů) a to více u chlapců (27 případů) než u děvčat (9

případů). Z dlouhých kostí to byl nejčastěji femur (15 případů), dále tibia (10 případů), humerus (9 případů), fibula a radius (po 1 případu). Postižení kloubů bylo pozorováno v sedmi případech (gonitis 4 případy, coxitis 3 případy). Postižení páteře, sterna a žeber bylo popsáno ve čtrnácti případech a to častěji u děvčat (10 případů proti 4 u chlapců). Postižení drobných kostí končetin se vyskytlo v pěti případech. Nebylo pozorováno postižení klíční kosti, které se uvádí v literatuře mezi nejčastějšími. U většiny pacientů byla postižena jediná kost, pouze ve dvou případech byla lokalizace na dvou místech. Od roku 2011 nebyly kostní komplikace popsány. (Krepela *et al.*, 1992)

Lokalizace	Chlapci	Dívky	Celkem	Histologie		Kultivace BCG		
				pozit.	neprov.	pozit.	negat.	neprov.
Femur	11	4	15	12	3	4	7	4
Tibia	9	1	10	10	0	4	3	3
Humerus	5	4	9	8	1	6	1	2
Fibula	1	0	1	1	0	0	1	0
Radius	1	0	1	1	0	1	0	0
Gonitis	2	2	4	3	1	2	0	2
Coxitis	1	1	2	1	1	1	1	0
Spondylitis	2	4	6	2	4	0	2	7
Costa	1	2	3	3	0	0	1	2
Sternum	1	3	4	4	0	1	3	0
Talus	0	1	1	1	0	1	0	0
Calcaneus	2	0	2	2	0	1	1	0
Metacarpus	0	1	1	1	0	1	0	0
	36	23	59	49	10	22	20	17

Tabulka 2 Soubor pacientů s BCG ostitidou v ČR 1980-2007 (Mařík, Křepela and Maříková, 2008)

9.6.5 Generalizace BCG vakcinace, fatální případy očkovacích komplikací

Mezi raritní nicméně velmi těžké komplikace po BCG očkování patří generalizace BCG vakcinace. Ta je obvykle spojena s nepoznanou primární imunodeficiencí a může mít za následek úmrtí. Systematické sledování PID (primárních imunodeficiencí) se v ČR provádí od roku 1993, kdy byla ustanovena Národní databáze PID. Ta se mj. zabývala též problematikou generalizace BCG. Prevalence PID se pohybuje kolem 5/100 000. (Joshi *et al.*, 2009) Z údajů Národní databáze PID vyplývá, že 12 ze 14 dětí s později potvrzenou diagnózou SCID (severe combined immunodeficiency) bylo po narození očkováno BCG vakcínou. 5 dětí zemřelo, z čehož 3 děti ještě před transplantací. U 9 z nich se projevila reakce po BCG vakcinaci v

podobě abscesů, diseminované kožní infekce, miliárního rozsevu a také BCG osteomyelitidy a generalizované BCG-itidy. U 2 pacientů se manifestovala BCG infekce (včetně diseminované) až po transplantaci. U všech těchto pacientů očkovaných BCG vakcínou je nezbytná dlouhodobá kombinovaná antituberkulózní léčba. (Thon, 2010)

Podobnou negativní zkušenost s diseminovanou BCG-itidou u pacientů s PID po očkování BCG, pokud je provedeno záhy po narození, měli také v dalších evropských státech, např. na Slovensku, v Polsku, v Rusku. Podrobná studie Bernatowska *et al.* z Polska, kde se k BCG vakcinaci využívá brazilský kmen Moreau (Biomed, Lublin, Polsko), hodnotila generalizované formy po BCG vakcinaci mezi roky 1986 a 2003. Za tu dobu bylo ve studii 29 dětí ze SCID, z nichž 28 dostalo BCG vakcínu. U 4 dětí se rozvinula diseminovaná forma onemocnění, která byla u tří z nich příčinou úmrtí, jeden chlapec úspěšně podstoupil transplantaci kostní dřeně a přežil. 8 dětí mělo lokální kožní abscesy a 2 děti těžké lokalizované formy BCG komplikací. (Bernatowska *et al.*, 2007)

Recentní práce z tuniské univerzitní nemocnice ve Sfax kolektivu autorů Sellami *et al.* hodnotí 20 dětí z období let 2005-2015, které měly těžké reakce po BCG vakcinaci. Děti byly ve věku mezi 7 dní a 7 roky. Převažovali chlapci v poměru 1,8:1. Komplikace byly pozorovány v průměru 9,8 měsíce po očkování. U většiny dětí (80 %) se jednalo o lokální reakce. 4 děti měly diseminovanou formu BCG – itidy. 1 dítě mělo zjištěný SCID, 1 MSMD syndrom (Mendelian susceptibility to mycobacterial disease) a dvě děti dále nespecifikovaný imunodeficit. 2 děti ze 4 zemřely na septický šok a multiorgánové selhání. (Sellami *et al.*, 2018)

Údaje a výskytu generalizované BCG infekce u dětí s primárním imunodeficitem z mnoha zemí jsou obdobné a zdůrazňují důležitost tohoto problému. Ve Francii je výskyt SCID 1/100 000 živě narozených dětí. V době, kdy se ve Francii provádělo povinné plošné očkování i revakcinace, se vyskytovalo přibližně 12 případů diseminované BCGitidy ročně. (Collette, Bourhaba and Moutschen, 2006)

V Íránské studii z Tabrízu byly imunologicky vyšetřovány všechny děti, které vyvinuly BCG-itidu po očkování proti TB. U všech případů generalizované BCG infekce byla diagnostikována SCID, všichni pacienti na tuto infekci zemřeli. Ze studie vyplývá, že je velmi rizikové aplikovat živou vakcínu čerstvě narozeným dětem v situaci, kdy není vyloučený primární imunodeficit. (Sadeghi-Shabestari and Rezaei, 2009)

BCG vakcinace se netýká jen dětí s primární imunodeficiencí, ale z hlediska celkového počtu též s dominantní sekundární imunodeficiencí. Systematický přehled Azzopardiho *et al.* z roku 2009 z období mezi roky 1950 a 2009 vyhledává v anglicky psané literatuře popsání případy BCG-itidy spojené u dětí s vertikálně přenesenou HIV infekcí. Analyzováno bylo 27 prací, z nichž bylo vypočítáno riziko diseminace BCG vakcíny 992 na 100 000 HIV pozitivních očkovaných dětí. (Azzopardi *et al.*, 2009)

Tyto fatální komplikace BCG vakcinace byly jedním z důvodů, proč byla celoplošná kalmetizace v ČR zrušena.

9.7 Strategie BCG vakcinace

9.7.1 Česká republika, od roku 1. 4. 1992 do 1. 11. 2010

V této době byla v České republice používána vakcína BCG vaccine SSI (Statens Serum Institut) obsahující dánský kmen 1331 s živými atenuovanými bakteriemi *Mycobacterium bovis* v množství $\geq 2,0 \times 10^6 \leq 8,0 \times 10^6$ CFU (živých zárodků). Vakcína byla indikována k aktivní imunizaci proti TB u novorozenců, dětí s negativním tuberkulinovým testem, adolescentů a dospělých. Suspenze lyofilizované vakcíny v čiré, bezbarvé tekutině byla aplikována novorozencům nejdříve od 4. dne po narození (pokud novorozenec dosáhl váhy 2500 g a více) do 6. týdne v dávce $1 \times 0,05$ ml vakcíny výhradně intradermálně. Pro eventuální očkování dětí starších 1 roku a dospělých a přeočkování se aplikovalo $1 \times 0,1$ ml vakcíny. Nad 6 týdnů věku se očkování provádělo po předchozím provedení tuberkulinového kožního testu metodou Mantoux. Novorozencům HBsAg pozitivních matek se do 12–24 hodin po porodu podával specifický imunoglobulin. Současně s imunoglobulinem se aplikovala první dávka vakcíny proti hepatitidě typu B. BCG očkování se odložilo buď do druhé poloviny prvního roku věku dítěte (tj. po podání základních dávek dětského očkování), nebo do druhého až třetího roku po ukončení základního očkování. V případě existujícího rizika tuberkulózy se děti HBsAg pozitivních matek očkovali stejně jako ostatní novorozenci BCG vakcínou.

V 11 letech probíhalo přeočkování jedinců s negativním tuberkulinovým testem. Přeočkování bylo zrušeno v roce 2009.

9.7.2 Česká republika, od 1. 11. 2010 dosud

Od 1. 11. 2010 se podle novelizované vyhlášky MZ ČR š. 537/2006 Sb., o očkování proti infekčním nemocem v České republice očkují jen děti indikované z “Dotazníku k definici rizika tuberkulózy“. Dotazník dostane matka dítěte již v porodnici a indikaci posoudí lékař novorozeneckého oddělení. Praktický lékař pro děti a dorost dostává dotazník spolu s propouštěcí zprávou z porodnice. Pokud je dítě vyhodnoceno jako rizikové, odesílá je lékař na kalmetizační stanici, aby nejpozději do konce šestinedělí dostalo vakcínu proti tuberkulóze. Očkování provádí kalmetizační sestra v kalmetizační stanici. Děti, jejichž rodiče si očkování přejí a uhradí, je optimální naočkovat v druhém půlroce života, poté co byla nejprve provedena aplikace hexavakcíny. Očkuje-li se později než v šestinedělí, je nutné před očkováním provést tuberkulinový test s negativním výsledkem.

Od roku 2015 je k dispozici polská vakcína BCG 10 Biomed-Lublin. Je připravena z brazilského kmene Moreau, v dávce 0,1 ml i.d. obsahuje 150-600 tisíc živých zárodků.

Cílená indikace kalmetizace dle Dotazníku k definici rizika tuberkulózy je následující:

1. Jeden nebo oba z rodičů dítěte nebo sourozenec dítěte nebo člen domácnosti, v níž dítě žije, měl/má aktivní tuberkulózu.
2. Dítě, jeden nebo oba z rodičů dítěte nebo sourozenec dítěte nebo člen domácnosti, v níž dítě žije, se narodil nebo souvisle déle než 3 měsíce pobývá/pobýval ve státě s vyšším

výskytem tuberkulózy než 40 případů na 100 000 obyvatel. Ministerstvo zdravotnictví každoročně uveřejní seznam států s vyšším výskytem tuberkulózy do 30 dnů od aktualizace provedené Světovou zdravotnickou organizací.

3. Dítě bylo v kontaktu s nemocným s tuberkulózou.

9.7.3 Strategie BCG vakcinace v zemích EU

V současné době velká část evropských zemí přešla ze systému celoplošné vakcinace novorozenců na systém selektivní vakcinace rizikových skupin. Povinná celoplošná vakcinace zůstává v zemích bývalé Jugoslávie (Bosna a Hercegovina, Makedonie, Chorvatsko), v Bulharsku, v Maďarsku, v Řecku, v Portugalsku, v Polsku, v Irsku, v zemích bývalého SSSR (v Estonsku, Litvě, Lotyšsku, v Moldávii, na Ukrajině a v Rusku), v Rumunsku a v Turecku. Ostatní země přešly na systém selektivní vakcinace.

Stát	Povinné v minulosti	Povinné v současnosti	Roky, v nichž se celoplošně očkovalo
Belgie	N	N	
Bulharsko	A	A	1951- dosud
Česko	A	N	1953-2010
Dánsko	A	N	1946-1986
Finsko	A	N	1941-2006
Francie	A	N	1950-2007
Irsko	A	A	1950- dosud
Itálie	N	N	
Chorvatsko	A	A	1948- dosud
Norsko	A	N	1950- dosud
Německo	A	N	1951-1998
Polsko	A	A	1955- dosud
Portugalsko	A	A	?-dosud
Rumunsko	A	A	1928- dosud
Rusko	A	A	?-dosud
Slovensko	A	N	1953-2012

Španělsko	N	A	1965-1981
Velká Británie	N	A	1953-2005

Tabulka 3 Vakcinační strategie proti TB ve vybraných státech Evropy v minulosti a současnosti. A = ano, N = ne. (BCG vaccine - Wikipedia, no date)

9.8 Doporučení WHO k BCG vakcinaci v současnosti

9.8.1 Doporučení k vakcinaci novorozenců

V zemích s vysokou incidencí tuberkulózy a/nebo lepry (více než 40/100 000) by měla být novorozencům po porodu podána jedna dávka BCG vakcíny. Není-li možné očkovat bezprostředně po porodu, mělo by očkování následovat v co nejkratším intervalu po porodu. Jakékoli zprodlení zvyšuje riziko kontaktu s TBC nebo leprou.

Novorozencům je též doporučeno podat první dávku vakcíny proti hepatitidě B optimálně do 24 h po porodu. Je výhodou, pokud lze obě vakcíny podat současně, není-li známa kontraindikace.

U dětí, které nebyly očkovány po porodu, je vhodné vakcinaci doplnit v nejbližším možném termínu. Je vhodné doočkovat i nekalmetizované kojence a starší děti.

V zemích s nízkou incidencí tuberkulózy nebo lepry (incidence nižší než 10/100 000) je doporučována selektivní vakcinace rizikových skupin po narození. Mezi rizikové skupiny se počítají děti, v jejichž rodině se vyskytla tuberkulóza nebo lepra. Děti imigrantů pocházejících ze zemí s vysokou incidencí TB/lepry. Skupiny dětí, u kterých je v dané zemi vyhodnoceno větší riziko přenosu TB/lepry.

Země s klesající incidencí TB/lepry jsou podporovány v pravidelném hodnocení epidemiologických dat a surveillance. Dle výsledků by pak měli zvážit změnu vakcinačního systému z celoplošného na selektivní. Před změnou musí být též známa incidence mykobakterií a vředu buluri.

9.8.2 Doporučení k vakcinaci starších věkových skupin

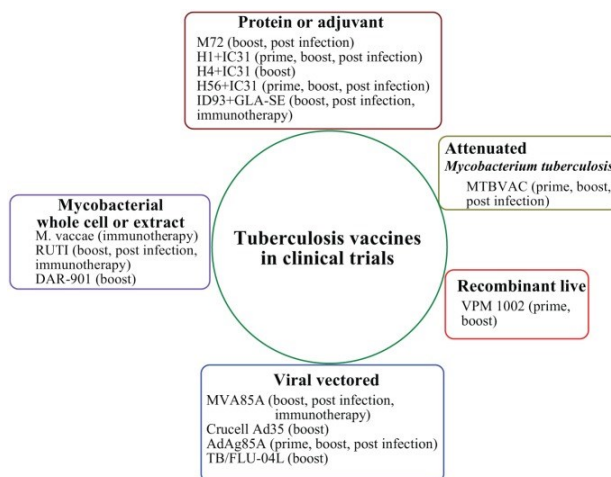
BCG očkování dříve neočkovaných dětí nebo školních dětí s negativním TST či IGRA testem by mělo být provedeno v zemích s vysokou incidencí TB/lepry a u dětí, které do zemí s vysokou incidencí těchto chorob stěhují. A dále u neočkovaných dospělých nebo TST/IGRA negativních dospělých pracujících v profesích s vysokým rizikem přenosu TB (zdravotníků, laborantů, studenti medicíny, pracovníci ve věznicích).

9.8.3 Doporučení k vakcinaci HIV a imunokompromitovaných pacientů

BCG vakcinace je kontraindikována u pacientů s vrozenou nebo získanou poruchou imunity. (World Health Organization, 2018)

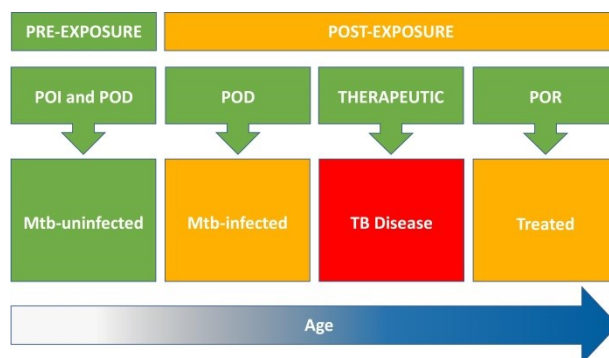
9.9 Budoucnost očkování proti tuberkulóze: nové vakcíny

Budoucnost v prevenci tuberkulózy představuje nová vakcína. V této chvíli se testuje zhruba 15 kandidátních vakcín AdAg85A, MTBVAC, ID93+GLA-SE, Crucell Ad35/MVA85A, DAR 901 a TB/FLU-04L v fázi I klinického výzkumu, šest vakcín jsou ve fázi II VPM 1002, H1/H56/H4+IC3 a Crucell Ad35/AERAS-402 a MVA85A/M72+AS01_E a vakcína *M. vaccae* (MV) jsou ve fázi III klinického výzkumu. (Bloom, 2018)



Obrázek 23 Výzkum nové TB vakcíny a různé typy vakcín: proteinové a adjuvantní, oslabené, rekombinantní živé, s virálním vektorem, mykobakteriální celá buňka nebo extrakt (Ahsan, 2015)

Cílová populace na nově testované vakcíny proti TB zahrnuje osoby před expozicí a osoby exponované (LTBI, tuberkulóza, tuberkulóza na léčbě). Riziko progresu z LTBI do tuberkulózy roste s věkem (čas v riziku). Předexpoziční Strategie pro TB vakcínu u neinfikovaných jedinců zahrnují oboje (POI – prevence infekce, tj. LTBI a POD – prevence onemocnění, tj. tuberkulózy). Postexpoziční Strategie zahrnuje vakcinaci *Mtb*-infikovaných k zabránění progresu do nemoci – tuberkulózy (POD), vakcinaci tuberkulózních pacientů ke zlepšení klinického průběhu nemoci a prevenci rekurencí (POR).



Obrázek 24 Nová TB vakcína by měla chránit jak lidi TB neexponované, tak lidi TB exponované. (Hatherill, White and Hawn, 2020)

Je několik kandidátních vakcín, které přešly do fáze III klinického testování.

Mezi nadějně vakcíny patří kandidátní vakcína M72/AS01E (GlaxoSmithKline). Ta obsahuje rekombinantní fúzní protein M72 získaný ze dvou imunogenních antigenů *M. tuberculosis* (Mtb32A a Mtb39A) kombinovaný AS01 adjuvantním systémem, který byl již použit jako komponenta vakcíny proti malárii (RTS,S/AS01, GlaxoSmithKline) and rekombinantní vakcíny proti Herpes zoster infekci (Shingrix, GlaxoSmithKline).

Předběžné výsledky z fáze III klinického testování přinesly následující závěry. Sledování bylo prováděno 2,3 roku. 1786 účastníků dostalo vakcínu M72/AS01E a 1787 dostalo placebo. Obě skupiny byly vystaveny kontaktu s bakteriologicky ověřenou plicní tuberkulózou. Ve skupině s vakcínou onemocnělo 10 účastníků, ve skupině s placebem 22. Účinnost vakcíny byla spočítána na 54 % (90% konfidenční interval [CI], 13.9 to 75.4; 95 % CI, 2.9 to 78.2; P=0.04). Nežádoucí účinky byly častěji popsány ve skupině, která dostala vakcínu (67,4 %). Jednalo se většinou o nezávažné chřipkové projevy, které spontánně odezněly.

Mtb39A a Mtb32A komponenty rekombinantních antigenů vedou ke ke specifické lymfoproliferaci, produkci interferonu gamma jak ve skupině s aktivní, tak latentní tuberkulózou. M72/AS01E, která má době bezpečnostní profil, indukuje humorální a buněčnou imunitní odpověď u zdravých jedinců, ale také u HIV pozitivních, u pacientů infikovaných *M. tuberculosis* a u dětí a dospívajících. (Van Der Meeren *et al.*, 2018)

10 Léčba tuberkulózy a mykobakterióz

10.1 Léčba tuberkulózy

Historický vývoj léčby tuberkulózy byl zmíněn v předchozí kapitole. V současné době spočívá léčba tuberkulózy hlavně v podávání antituberkulotik podle daných léčebných režimů. Jedině správně vedená a řádně dodržovaná léčba může zajistit trvalé vyléčení a zabránit vzniku případných recidiv v pozdějším věku. Léčba začíná na lůžku a po debacilizaci může pokračovat ambulantně, pokud je rodina hospitalizovaného dítěte spolupracující a schopná léčebný režim dodržet. V současné době je naprostá většina dětí z území České republiky léčena v Praze na Pediatrické klinice Fakultní Thomayerovy nemocnice.

Při léčbě dětské tuberkulózy používáme základní antituberkulotika (isoniazid, rifampicin pyrazinamid, etambutol a streptomycin). Musí být dodrženy následující zásady léčby: antituberkulotika podáváme vždy v kombinaci, antituberkulotika podáváme v jedné denní dávce, antituberkulotika podáváme dlouhodobě. Celé období antimikrobní léčby se dělí na fázi iniciální a pokračovací. Iniciální fáze intenzivní léčby má dosáhnout kombinovanou chemoterapií rychlé redukce bakteriální populace a debacilizace pozitivních pacientů, má zabránit selekci rezistentních mutant, má dosáhnout ústupu klinických známek aktivity tuberkulózního procesu a navodit ústup rentgenového nálezu u plicní formy onemocnění. Tato fáze trvá většinou dva měsíce při ústavní léčbě a užívá se při ní troj/čtyřkombinace základních

antituberkulotik podle závažnosti nálezu (mimo STM). Pokračovací fáze udržovací léčby má zabránit množení malého počtu zárodků, které zůstaly v tuberkulózních lézích po fázi intenzivní léčby (perzistoři) a mohly by tak vést k recidivě onemocnění. Tato fáze trvá většinou 4 měsíce a probíhá ambulantně, pokud došlo v iniciální fázi k debacilizaci. Užívá se většinou již jen dvojkombinace INH a RMP. Celková doba léčení u většiny forem dětské tuberkulózy trvá tedy 6 měsíců, u závažných plicních forem a u mimoplicních forem tbc bývá delší, obvykle 9-12 měsíců. Pokud se nejedná o rezistentní kmen, doporučuje se u miliární tuberkulózy, tuberkulózní meningitidy a pleuritidy též podávání kortikoidů. Obvykle se používá prednison v dávce 1-2 mg/kg/den u dětí, 0,5 -1 mg u adolescentů a dospělých. Při dobrém stavu se dávka po měsíci podávání postupně snižuje, event. se přechází na obdenní podávání.

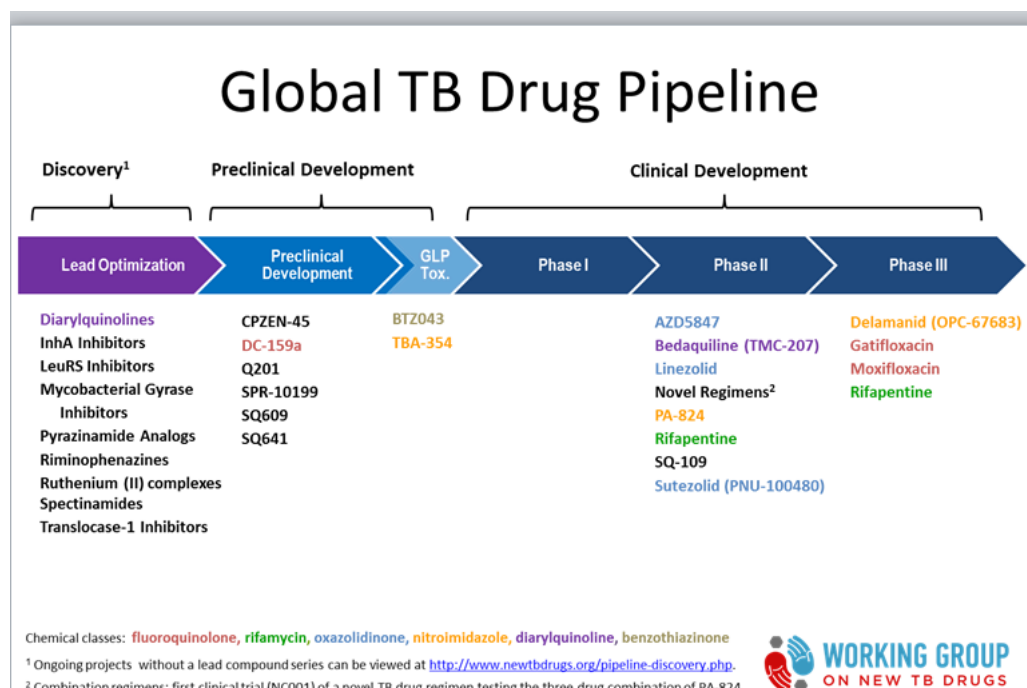
Název léčiva	Dávka	Způsob podání
INH Isoniazid	5-10 /kg/den (max. 300 mg)	p.o. 1x denně nalačno
STM streptomycin	15-20 mg/kg/den (max.750 mg)	i.m. 1x denně
RMP rifampicin	8-12 mg/kg/den (max. 600 mg)	p.o. 1x denně nalačno
EMB ethambutol	15-25 mg/kg/den (max.1000 mg)	p.o. 1x denně nalačno
PZA pyrazinamid	20-30 mg/kg/den (max.1500 mg)	p.o. 1x denně nalačno

Tabulka 4 Přehled základních antituberkulotik a jejich dávkování (Křepela and Vančíková, 2013)

10.2 Léčba rezistentních forem tuberkulózy

Léčba rezistentních forem tuberkulózy vychází z globálních strategií WHO. Uplatňují se při ní především záložní antituberkulotika. V současné době jsou pro léčbu MDR-TBC registrovány

dva nové léky: bedaquilin (Sirturo®) a delamanid (Delyba®). U dětí jsou tyto formy našťastí vzácné.



Obrázek 25 Naděje na ukončení TB pandemie je výzkum nových antituberkotik. Některá jsou zatím ve fázi objevu, jiná již v preklinickém výzkumu a některá již ve fázi I-III klinického testování. (Lienhardt, Vernon and Raviglione, 2010)

10.3 Léčba netuberkulózních mykobakterií.

U nekalmetizovaných dětí patří mezi nejčastější mykobakteriízy aviární lymfadenitida. Nejčastěji bývají postiženy podkožní lymfatické krční uzliny, ojedinele i uzliny hilové v plicích, případně jiné orgány. Výjimečně dojde též k infekci kostí, většinou u dětí s vrozeným defektem imunity. Nevýhodou těchto forem onemocnění je výrazná rezistence vyvolavatele na většinu základních a případně náhradních antituberkulotik, proto se dává přednost chirurgické léčbě s radikálním odstraněním celé skupiny postižených uzlin, aby se předešlo recidivám. Péči o tyto děti řídí ORL lékař se znalostí této problematiky. Po exstirpaci krčních uzlin léčba antituberkulotiky není nutná. Tam, kde dochází k recidivám je indikována léčba náhradními léky podle zjištěné citlivosti (rifabutin, cycloserin, kanamycin, clarithromycin, moxifloxacin aj.). Léčba NTM nitrohruční mykobakteriízy je dlouhodobá, min. 9-12 měsíců, dává se kombinace náhradních antituberkulotik dle platných národních a globálních guidelines a patří jednoznačně na specializované pracoviště. NTM plicní diseminované formy u pacientů s AIDS, CF jsou specifické díky základnímu onemocnění, léčba je vyhrazena příslušným centřům, které pacienty s těmito diagnózami dispenzarizují a řídí se národními a mezinárodními doporučeními.



Obrázek 26 Suverénní léčbou krční aviární lymfadenitidy je totální chirurgická extirpace. (s laskavým svolením dr. Katry, Klinika ušní, nosní a krční 2.LF UK a FNM)

10.4 Léčba latentní tuberkulózní infekce dle současných doporučení WHO

(“WHO | Latent TB Infection : Updated and consolidated guidelines for programmatic management,” 2019)

WHO v nedávné době připravila novou strategii léčby latentní tuberkulózní infekce. Ta je odlišná podle incidence TB v dané zemi. Mezi možné léčebné postupy patří: monoterapie isoniazidem po dobu 6 měsíců u dětí i dospělých v zemích s nízkou i vysokou incidencí TB. Dvojkombinace isoniazidu a rifampicinu denně po dobu 3 měsíců u dětí a adolescentů mladších 15 let v zemích s vysokou incidencí TB. Rifapentin (není v ČR registrován) a isoniazid v týdenním podáváníí po dobu 3 měsíců v zemích s vysokou incidencí TB. Další alternativy k 6- měsíční monoterapii INH v zemích s nízkou incidencí TB: 9- měsíční terapie INH, Rifapentin (není v ČR registrován) a isoniazid v týdenním podáváníí po dobu 3 měsíců, dvojkombinace isoniazidu a rifampicinu denně po dobu 3 měsíců, nebo 3-4 měsíce monoterapie rifampicinem.

10.5 Chemoprophylaxe

Chemoprophylaxe se podává dětem mladším 5 let bez ohledu na předchozí BCG vakcinaci, které byly v kontaktu s osobou s bakteriologicky ověřenou formou tbc, ale nemají klinické ani rentgenové známky onemocnění tbc. Dle doporučení WHO je optimální podat kombinaci INH+RMP po dobu 3 měsíců. (“WHO | Latent TB Infection : Updated and consolidated guidelines for programmatic management,” 2019)

11 Trendy v incidenci tuberkulózy a mykobakterióz u dětí v České republice

11.1 Metodika

11.1.1 Registr tuberkulózy

Srovnáváme dvě stejně dlouhá časová období. První období je 10 let od roku 2001 do roku 2010 a druhé od roku 2011 do roku 2020. Mezníkem srovnávaných období je přerušení povinné celoplošné kalmetizace 1.11.2010. Porovnávaná data pochází ze stejného území, tj. celé České republiky. Jedná se o data z identického zdroje, tj. Registru tuberkulózy.

V Registru tuberkulózy jsou sledovány všechny osoby, u kterých byla na území České republiky zjištěna aktivní tuberkulóza nebo jiná mykobakteriόza a osoby dispenzarizované ve skupinách aktivní i inaktivní tuberkulózy nebo jiné mykobakteriόzy.

V České republice existuje od padesátých let 20. století zákonná povinnost pro všechny lékaře, kteří diagnostikují u nemocných nové onemocnění nebo recidivu tuberkulózy, jakož i úmrtí na tuberkulózu, hlásit je jako nemocné s infekčním onemocněním. Údaje o všech oznámených výskytech se monitorují v centrálním registru TB. Registr tuberkulózy (RTBC) nahrazuje lokální zpracování části zabývající se shromažďováním dat z formulářů, a tím napomáhá při tvorbě a údržbě kvalitní, aktuální a proti zneužití osobních dat zabezpečené datové základny v oblasti výskytu onemocnění TB v rámci ČR.

Od roku 2003 je RTBC součástí Informačního systému orgánů ochrany veřejného zdraví a je provozován jako webová aplikace s centrální databází. Krajské hygienické stanice vkládají data do registru prostřednictvím internetového připojení přes zabezpečený protokol https. Přístup do registru a přidělení uživatelské role schvaluje správce.

Nedílnou součástí RTBC se stala databáze Informačního systému bacilární tuberkulózy (ISBT). ISBT je systém hlášení pozitivních výsledků mykobakteriologických vyšetření. Každá laboratoř, provádějící detekci TB, je povinna hlásit pozitivní nálezy. Provázanost RTBC a ISBT přispívá ke kontrole úplnosti a validity dat o TB. V současné době zajišťuje provoz ISBT Národní jednotka dohledu nad TB Nemocnice Na Bulovce.

Hlášení do Registru tuberkulózy je zákonnou povinností pro lékaře, který zjistí u pacienta tuberkulózu a mykobakteriόzu. (“Registr tuberkulózy-ÚZIS ČR,” n.d.)

11.1.2 Hlášení nemocí podle mezinárodní klasifikace

Pro účely této práce jsem vyhledala v Registru tuberkulózy a mykobakteriόz diagnózy podle MKN10 klasifikace nemocí pod následujícími kódy

- A15.0 - A15.9 tuberkulóza dýchacího ústrojí bakteriologicky a histologicky ověřená (A15.0 tuberkulóza plic ověřená mikroskopicky, A15.1 tuberkulóza plic ověřená kultivací, A15.2 tuberkulóza plic ověřená histologicky, A15.3 tuberkulóza plic ověřená nespécifickou metodou, A15.4 tuberkulóza nitrohručních uzlin,

bakteriologicky a histologicky ověřená, A15.5 tuberkulóza hrtanu, průdušnice a bronchu bakteriologicky a histologicky ověřená, A15.6 tuberkulózní pleuritida bakteriologicky a histologicky ověřená, A15.7 primární tuberkulóza dýchacího ústrojí bakteriologicky a histologicky ověřená, A15.9 tuberkulóza dýchacího ústrojí NS bakteriologicky a histologicky ověřená)

- A16.0 - A16.9 tuberkulóza dýchacího ústrojí bakteriologicky a histologicky neověřená. (A16.0 tuberkulóza plic bakteriologicky a histologicky negativní, A16.1 tuberkulóza plic bakteriologické a histologické vyšetření nebylo provedeno, A16.2 tuberkulóza plic bez zmínky o bakteriologickém nebo histologickém vyšetření, A16.3 tuberkulóza nitrohruďných uzlin, bez zmínky o bakteriologickém nebo histologickém vyšetření, A16.4 tuberkulóza hrtanu, průdušnice a bronchu bez zmínky o bakteriologickém nebo histologickém vyšetření, A16.5 tuberkulózní pleuritida bez zmínky o bakteriologickém nebo histologickém vyšetření, A16.7 primární tuberkulóza dýchacího ústrojí bez zmínky o bakteriologickém nebo histologickém vyšetření, A16.9 tuberkulóza dýchacího ústrojí NS bez zmínky o bakteriologickém nebo histologickém vyšetření)
- A17.0 - A17.9 tuberkulóza nervové soustavy (A17.0 tuberkulózní meningitida, A17.1 meningeální tuberkulom, A17.9 TB nervové soustavy NS).
- A18.0 - A18.8 mimoplicní tuberkulóza (A18 tuberkulóza jiných orgánů, A18.0 tuberkulóza kostí, A18.1 tuberkulóza močového a pohlavního traktu, A18.2 tuberkulóza periferních lymfatických uzlin, A18.3 tuberkulóza střev, pobříšnice a mezenterálních uzlin, A18.4 tuberkulóza kůže a podkoží, A18.5 tuberkulóza oka, A18.6 tuberkulóza ucha, A18.8 tuberkulóza jiných orgánů)
- A19.0 - A19.9 akutní miliární tuberkulóza (A19.0 akutní miliární tuberkulóza jedné lokalizace, A19.1 akutní miliární tuberkulóza více lokalizací).
- A31.0 - A31.9 nemoci způsobené mykobakteriemi. A31.1 (kožní mykobakteriální infekce), A31.8 (jiné mykobakteriální infekce) a A31.9 (mykobakteriální infekce, neurčeno)

11.1.3 Statistická metodika

Pro výpočet incidence byly použity údaje o počtech obyvatel získané z podkladů Českého statistického úřadu.

Hodnocení trendů bylo založeno na Poissonově regresi. Pro jejich grafické znázornění bylo použito vyhlazení pomocí lokálně vážené regrese (lowess). Porovnání procentuálního zastoupení v jednotlivých kategoriích bylo provedeno χ^2 testem, pro analýzu spojitých veličin byl použit Mannův-Whitneyův test. Výsledky statistických testů s p-hodnotami menšími než hladina významnosti 0,05 byly považovány za statisticky významné.

Modelování vývoje incidence tuberkulózy v čase bylo provedeno za použití lineární regrese s odezvou ve formě incidence v daném roce transformované pomocí funkce $f(inc) = \ln(1 + inc)$. I v tomto případě regresory tvořily údaje o příslušném roce a indikátorem pro rozdělení dvou sledovaných období 2001–2010 a 2011–2020. Jelikož rozdíl mezi trendy

v těchto obdobích není statisticky významný ($p=0,990$), je možno přikročit ke zjednodušení modelu na model s jediným regresorem, a to údajem o daném roce. Jinými slovy, trend je v obou sledovaných obdobích stejný a statisticky významně klesající ($p < 0,001$). Příslušný odhadnutý regresní koeficient udává, že pro rok r ve druhém sledovaném období platí vztah $inc_{r+1} = -0,020 + 0,980inc_r$, neboli při porovnání dvou následujících let dochází k poklesu o přibližně 2 % oproti incidenci v předchozím roce a dále k poklesu o přibližně 0,02 nezávisle na incidenci v předchozím roce.

11.2 Hypotézy práce:

- Hypotéza č.1: incidence tuberkulózy u dětí se mezi porovnávanými časovými obdobími signifikantně nezmění.
- Hypotéza č.2: incidence mykobakterií u dětí se významně zvýší.

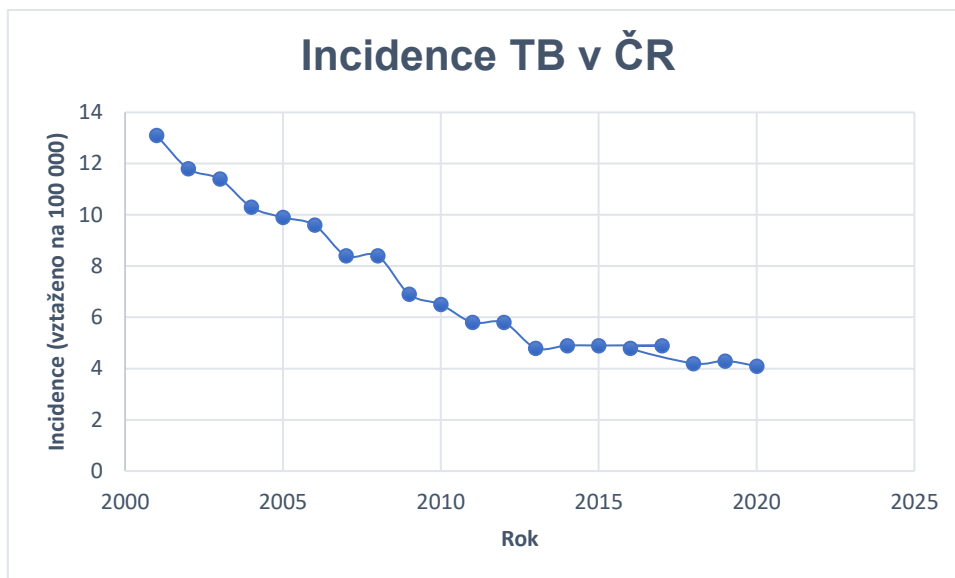
11.3 Cíle

- Vyhodnocení trendů v incidenci TBC a NTM v České republice u dětí a dorostu v posledních dvaceti letech.
- Na základě komplexního vyšetření stavu pacienta (anamnéza, očkovací anamnéza, laboratorní markery imunitního stavu) posouzení dosahu zúžení kalmetizace v ČR na rizikové skupiny jak pro dg. tuberkulóza tak pro dg. netuberkulózní mykobakterií.
- Vypracování doporučených algoritmů pro neonatology, praktické lékaře pro děti a dorost a odborné plicní lékaře s cílem podchytit děti vyhodnocené jako rizikové dle Dotazníku k definici rizika tuberkulózy. Návrh systému kontroly dohlížející na skutečné provedení kalmetizace.

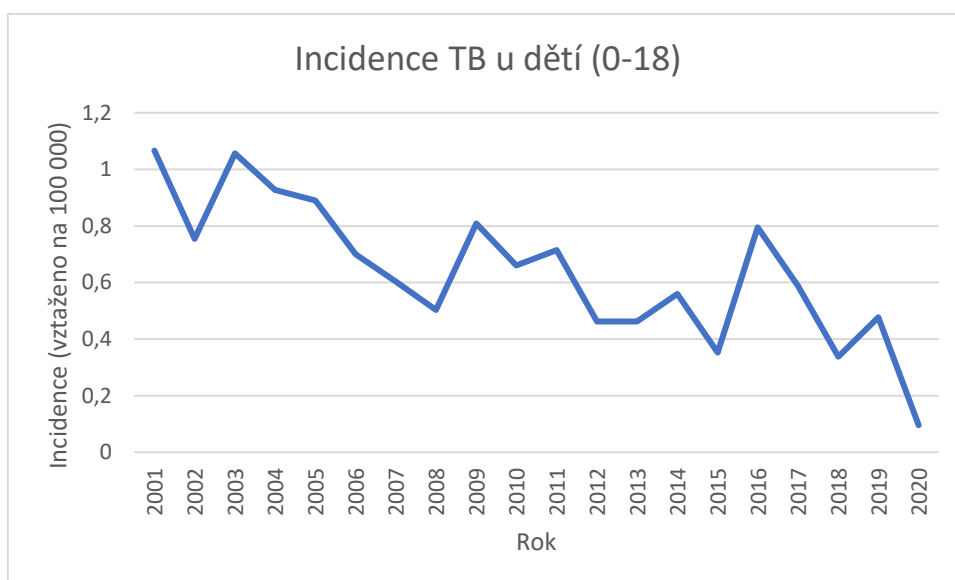
11.4 Hodnocení dat z registru tuberkulózy.

11.4.1 Incidence tuberkulózy v České republice

Počet případů tuberkulózy a incidence případů tuberkulózy v České republice má trvale klesající trend. Na začátku 21. století se incidence tuberkulózy pohybovala kolem 13/100 000 obyvatel. Od roku 2013 se daří incidenci udržet pod 5/100 000 obyvatel. S klesajícím výskytem tuberkulózy dospělých klesal též výskyt případů tuberkulózy u dětí. Na začátku 21. století se počet dětských a dorostových pacientů pohyboval do 20 případů ročně.



Graf 1 Incidence TB v ČR

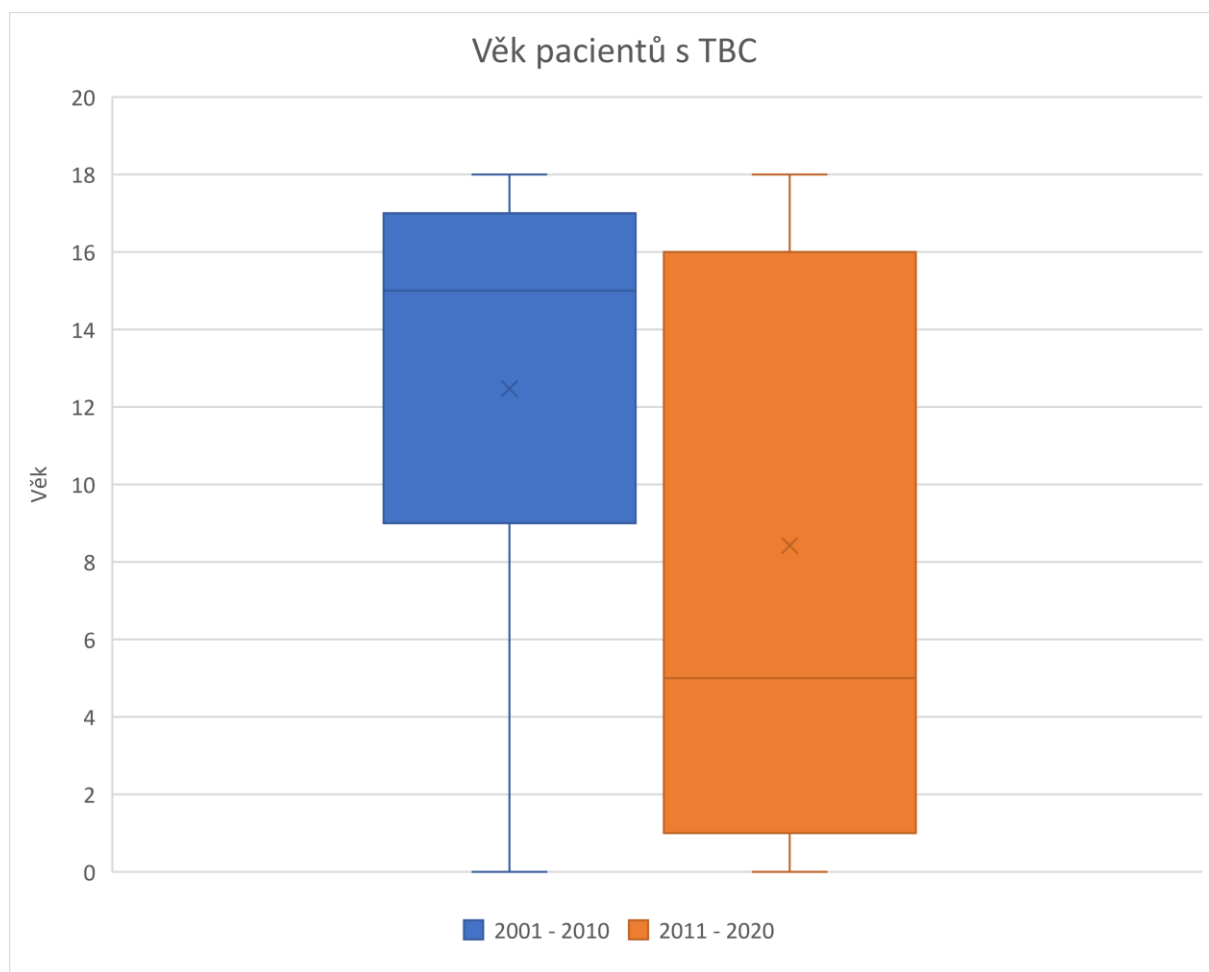


Graf 2 Incidence dětské tuberkulózy v ČR

11.4.2 Hodnocení případů tuberkulózy dle věku

Mezi lety 2001 a 2010 byl průměrný věk pacienta 12,5 let (medián 15 let), v následujícím období mezi lety 2011 a 2020 byl již průměrný věk pouze 8,4 let (medián 5 let). Wilcoxonův dvouvýběrový test (také znám jako Mann-Whithneyův) prokazuje, že věk pacientů je ve druhém sledovaném období statisticky významně nižší ($p < 0,001$) než v prvním období. Zastoupení starších dětí a dorostu je v obou srovnávaných časových obdobích stejné. V druhé skupině, kdy už se 11leté tuberkulin negativní děti nepřeočkovávaly, nedošlo k nárůstu případů tuberkulózy v této věkové skupině. Podíl 18letých na celkovém počtu dětí starších 11

let zůstává nejvyšší ve všech sledovaných letech. Naopak došlo k nárůstu podílu dětí ve věkové skupině (0-5 let) na celkovém počtu pediatrických pacientů.



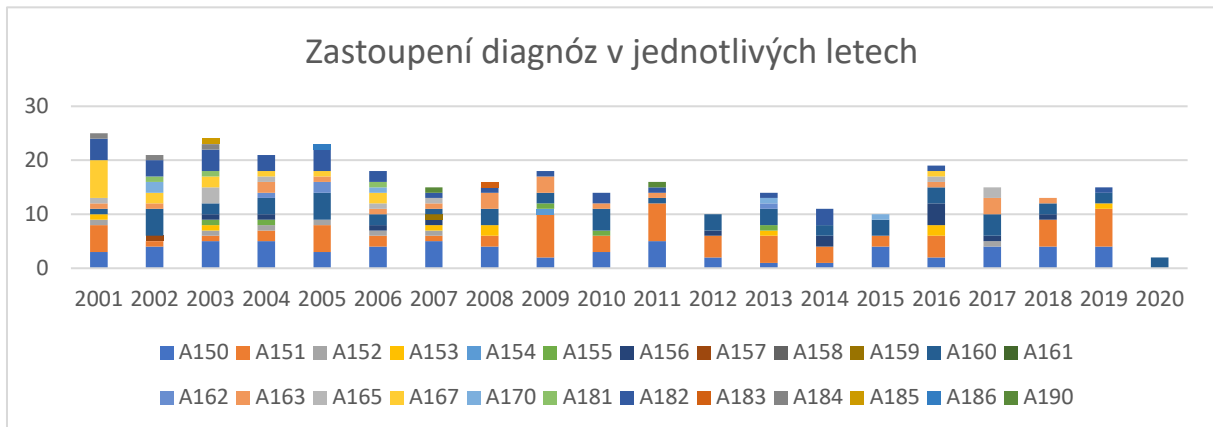
Graf 3 Porovnání výskytu TB dle věkových skupin

11.4.3 Hodnocení případů tuberkulózy dle pohlaví

Zatímco v prvním sledovaném období tvořily dívky těsnou většinu pacientů, konkrétně 51 %, v druhém sledovaném období již pouze 47 %. Rozdíl v zastoupení pohlaví však nebyl statisticky významný ($p=0,674$). Pro analýzu tohoto poměrného zastoupení byl použit dvouvýběrový test o rovnosti parametrů binomického rozdělení.

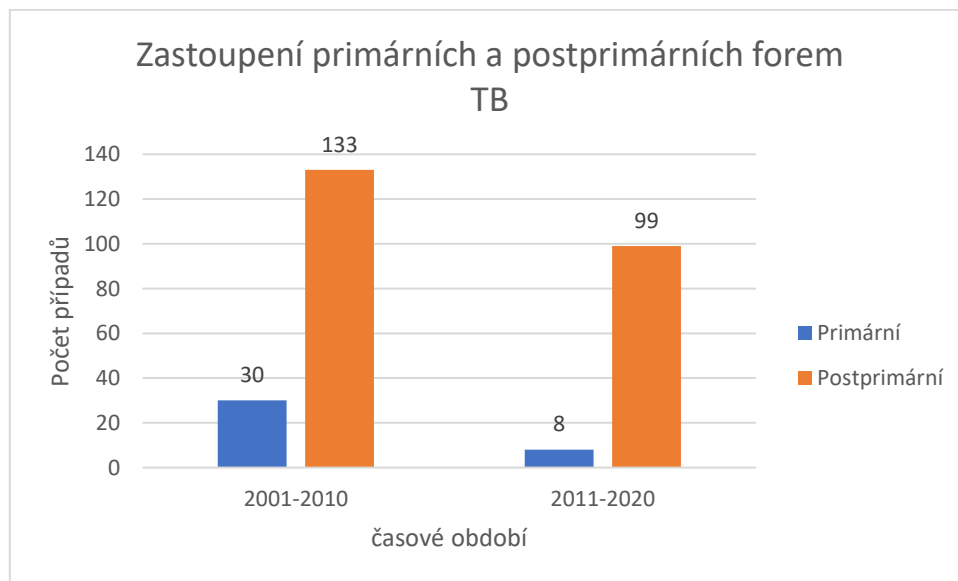
11.4.4 Zastoupení jednotlivých diagnóz

Zastoupení jednotlivých diagnóz v obou sledovaných obdobích nevykazuje žádný výraznější rozdíl. V obou skupinách dominuje tuberkulóza plic, ověřená mikroskopicky ze sputa (A15.0) a na druhém místě tuberkulóza plic, ověřená kultivací (A15.1). Zastoupení ostatních diagnóz v obou skupinách je rovnoměrné, bez signifikantních změn v porovnávaných skupinách.



Graf 4 Zastoupení diagnóz v jednotlivých letech

Další pohled na rozdělení podle diagnóz je optikou primární a postprimární formy onemocnění (viz Kapitola 5.1). Primární formou onemocnění (A15.4, A15.7 TB nitrohručních uzlin bakteriologicky ověřená, primární TB bakteriologicky ověřená a A16.3, A16.7 TB nitrohručních uzlin bakteriologicky neověřená, primární TB bakteriologicky neověřená) onemocnělo v první skupině 30 dětí, což představuje 18 % ze všech forem. V druhém sledovaném období mělo primární formu onemocnění 8 dětí (7,5 %).



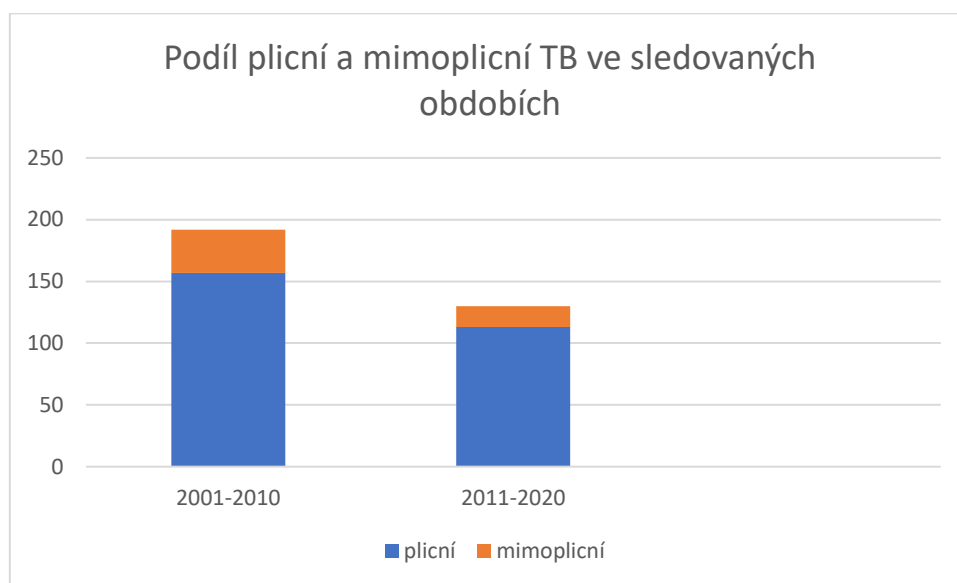
Graf 5 Zastoupení primárních a postprimárních forem tuberkulózy

11.4.5 Mimoplicní a plicní tuberkulóza

V obecné rovině se uvádí podíl plicní a mimoplicní tuberkulózy 80 %: 20 %. Toto rozložení zhruba odpovídá našemu souboru. V první dekádě 21. století bylo u pediatrických pacientů nahlášeno 157 případů plicní tuberkulózy a 35 případů mimoplicní tuberkulózy, tj. 82 %:18 %. Mezi projevy mimoplicní tuberkulózy byla nejčastější tuberkulóza periferních lymfatických uzlin. Ostatní jednotky – tuberkulóza kostí, uropoetického traktu, střev, oka byly zastoupeny raritně. Mezi vzácné diagnózy patřila též tuberkulóza mezenteria u dívky ze

Somálska. Bazilární tuberkulóza byla zaznamenána 1krát u 13 ti leté dívky z Jihomoravského kraje v roce 2006.

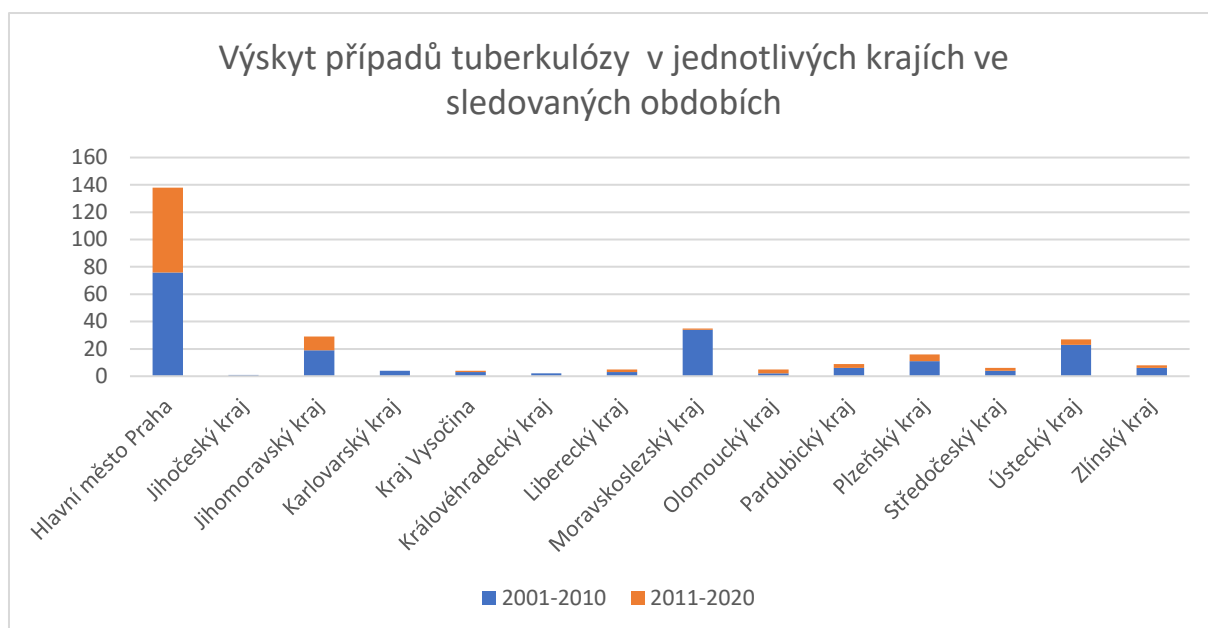
V druhé skupině bylo hlášeno 113 případů plicní a 17 případů mimoplicní tuberkulózy. To odpovídá 85 %:15 %. Poměr je tedy lehce vyšší pro plicní formy tuberkulózy, ale může se jednat o chyby malých čísel. Z mimoplicních forem zde dominovala také tuberkulóza periferních lymfatických uzlin. Krátce po zrušení kalmetizace byly zaznamenány tři případy bazilární meningitidy u malých dětí. (v roce 2013 roční dívka z Prahy, v roce 2013 pětiletý chlapec původem z Mexika dlouhodobě žijící v Praze a v roce 2015 roční dívka z Prahy). (Čábelová T *et al.*, 2016)



Graf 6 Podíl plicní a mimoplicní TB ve sledovaných obdobích

11.4.6 Počty případů TB podle jednotlivých krajů hlášení

V obou srovnávaných obdobích dominuje Hlavní město Praha jako kraj, ze kterého bylo hlášeno největší množství případů. V prvním sledovaném období to bylo 70 případů, v druhém sledovaném období 66. Velký rozdíl byl v hlášení z Jihočeského kraje, z kterého byl v prvním sledovaném období nahlášen 1 případ a z druhého období 10 případů. V Karlovarském kraji byly v prvním sledovaném období hlášeny 4 případy a v druhém žádný. V Moravskoslezském kraji bylo v prvním sledovaném období hlášeno 21 případů, což je druhý nejvyšší počet případů po Hlavním městě Praze. V druhém sledovaném období to byl jen jeden případ. Hlášení z ostatních krajů v obou sledovaných obdobích byla v řádu jednotek a nelze z nich vyčíst žádný přesvědčivý trend.

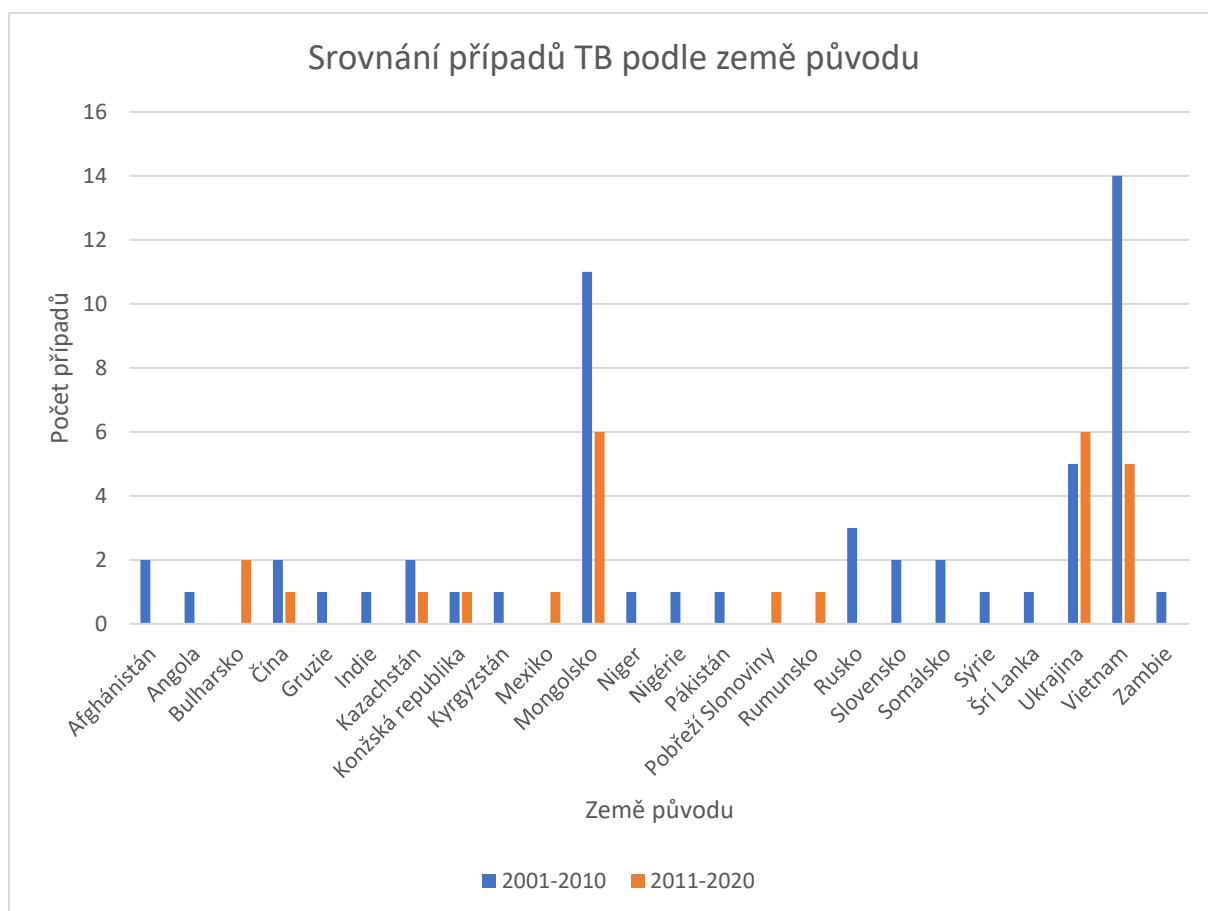


Graf 7 Výskyt případů tuberkulózy v jednotlivých krajích ve sledovaných obdobích

11.4.7 Zastoupení etnických a národnostních menšin

Počet lidí hlásících se k romskému etniku v české populaci není přesně demograficky stanoven. Vycházíme ze statistických údajů z Úřadu vlády ČR, která odhaduje současný počet romské menšiny na 240 300, což odpovídá 2,2 % zastoupení této menšiny v České republice. V prvním hodnoceném období je průměrný podíl romských dětí na celkovém počtu dětí, které onemocněly tuberkulózou, 12,7 %. V druhém sledovaném období pak 26,7 %. Z tohoto úhlu pohledu lze říct, že příslušnost k romskému etniku představuje rizikový faktor pro onemocnění tuberkulózou, nejvíce pak v dětském věku.

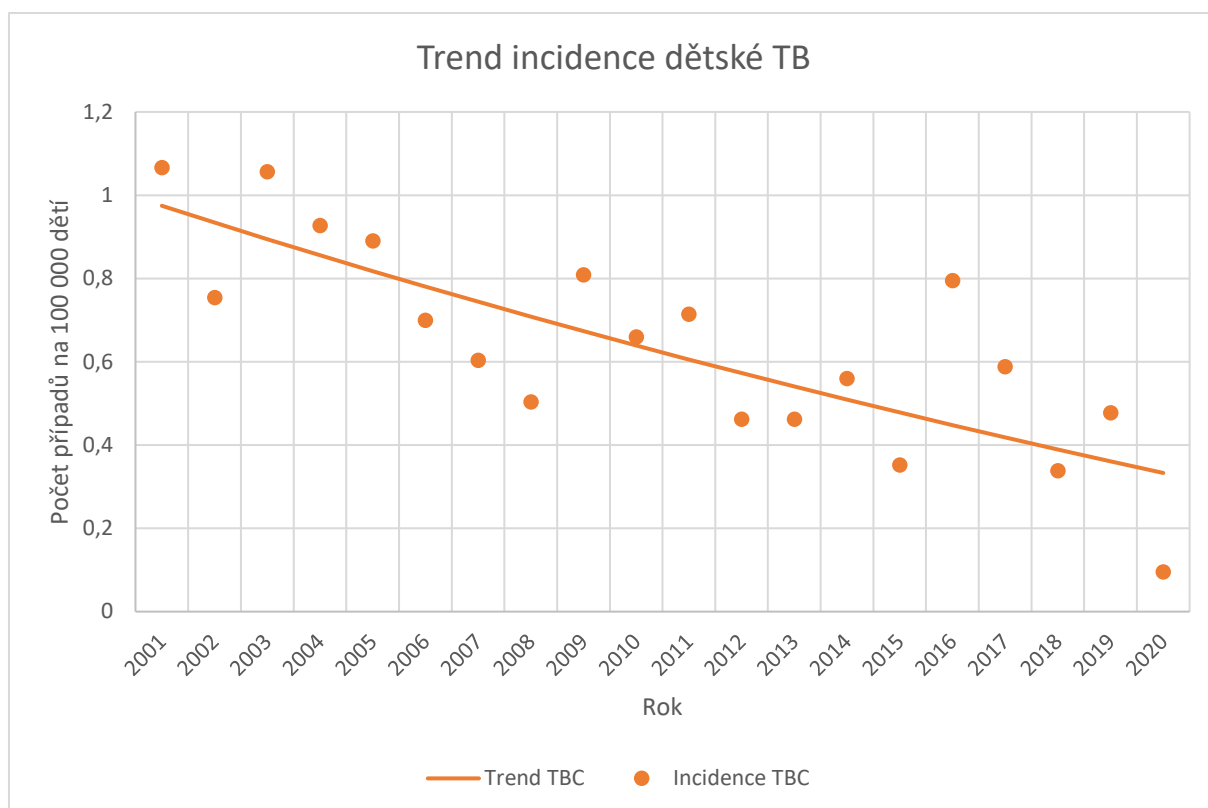
V České republice žije dlouhodobě 6 % cizinců. Podíl cizinců na celkovém množství případů je však výrazně vyšší. V prvním sledovaném období bylo 33 % cizinců, 12 % pacientů ze zemí původního SSSR a 8,5 % z Vietnamu, ve druhém sledovaném období 26 % cizinců, 13 % ze zemí původního SSSR (nejvíce z Ukrajiny) a 5 % z Vietnamu.



Graf 8 Srovnání případů tuberkulózy dle země původu

11.4.8 Trend vývoje nemoci tuberkulózy

Trend je v obou sledovaných obdobích stejný a statisticky významně klesající ($p < 0,001$). Příslušný odhadnutý regresní koeficient udává, že pro rok r ve druhém sledovaném období platí vztah $inc_{r+1} = -0,020 + 0,980inc_r$, neboli při porovnání dvou následujících let dochází k poklesu o přibližně 2 % oproti incidenci v předchozím roce a dále k poklesu o přibližně 0,02 nezávisle na incidenci v předchozím roce.



Graf 9 Trend incidence dětské TB

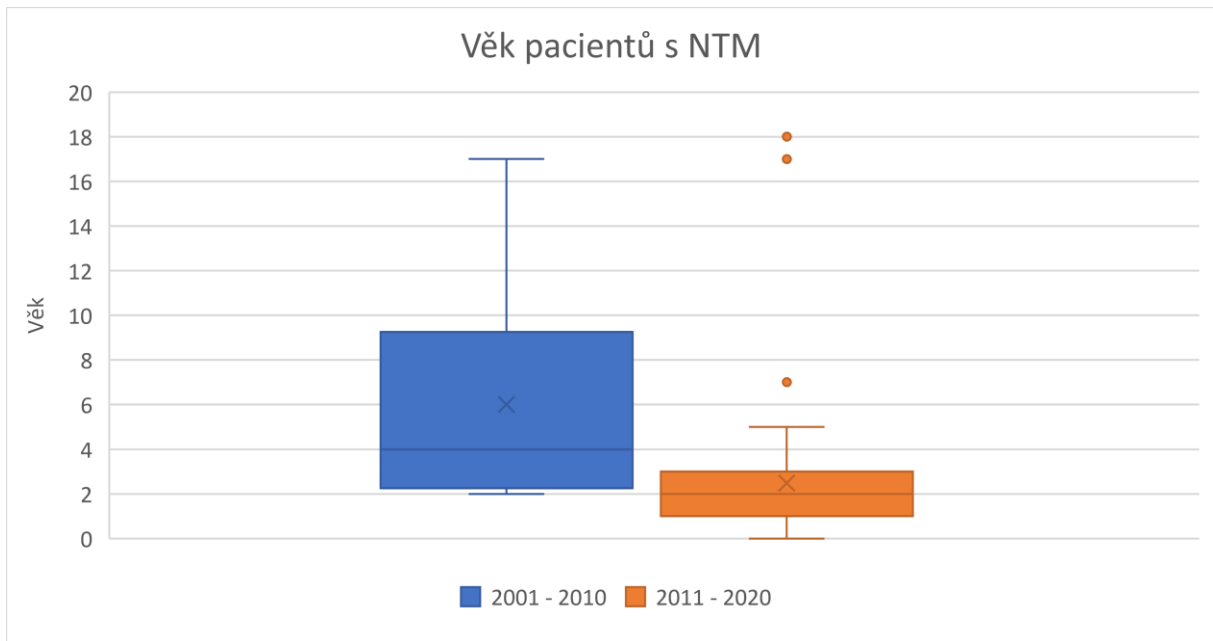
11.5 Hodnocení dat z registru mykobakteriózy

11.5.1 Hodnocení případů mykobakteriózy dle pohlaví

V prvním sledovaném období tvořily dívky přibližně 58 % diagnostikovaných případů, v druhém období pak necelých 61 %. Mezi sledovanými obdobími nebyl v tomto zastoupení statisticky významný rozdíl ($p > 0,999$).

11.5.2 Hodnocení případů mykobakteriózy dle věku

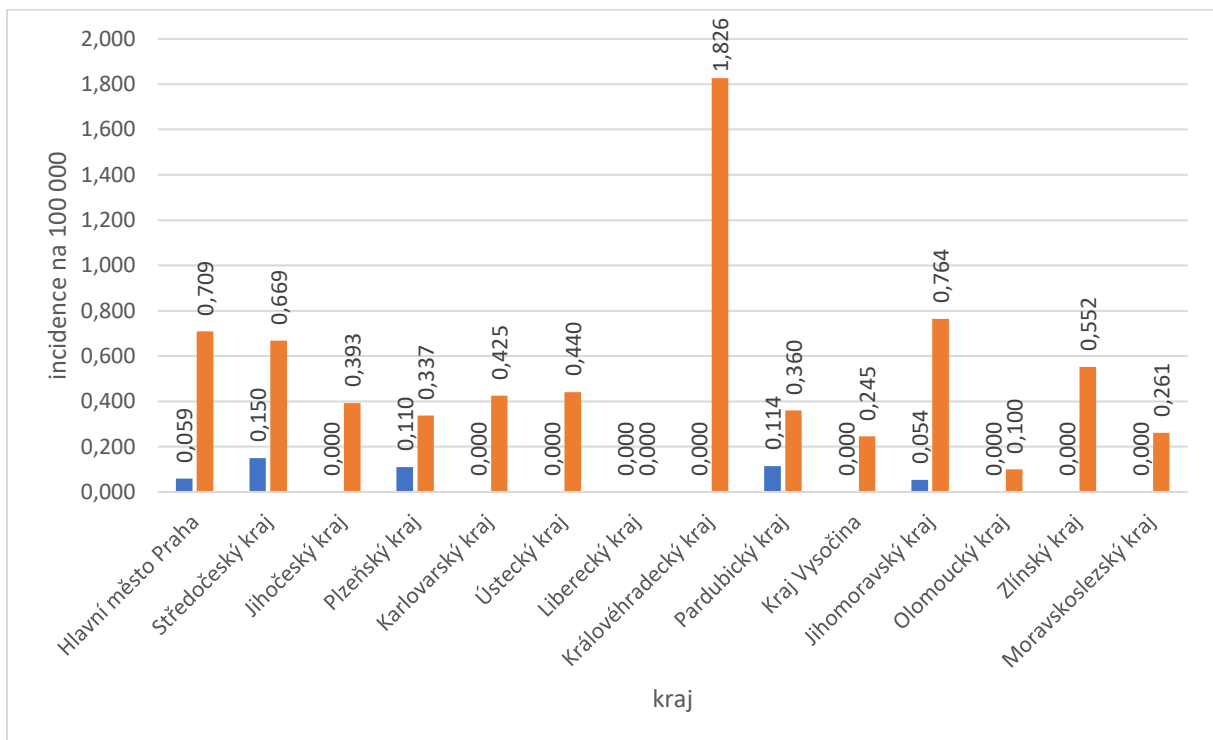
Mezi sledovanými obdobími docházelo k významné změně věkové struktury pacientů. Zatímco mezi lety 2001 a 2010 byl průměrný věk pacienta 6,0 let (medián 4 roky), mezi lety 2011 a 2020 byl již průměrný věk pouze 2,5 let (medián 2 roky). Wilcoxonův dvouvýběrový test (také znám jako Mann-Whithneyův) prokazuje, že věk pacientů je ve druhém sledovaném období statisticky významně nižší ($p < 0,001$) než v prvním období.



Graf 10 Srovnání věku dětských pacientů s mykobakteriózou dle sledovaného období

11.5.3 Hodnocení incidence NTM mykobakterií u dětí v jednotlivých krajích

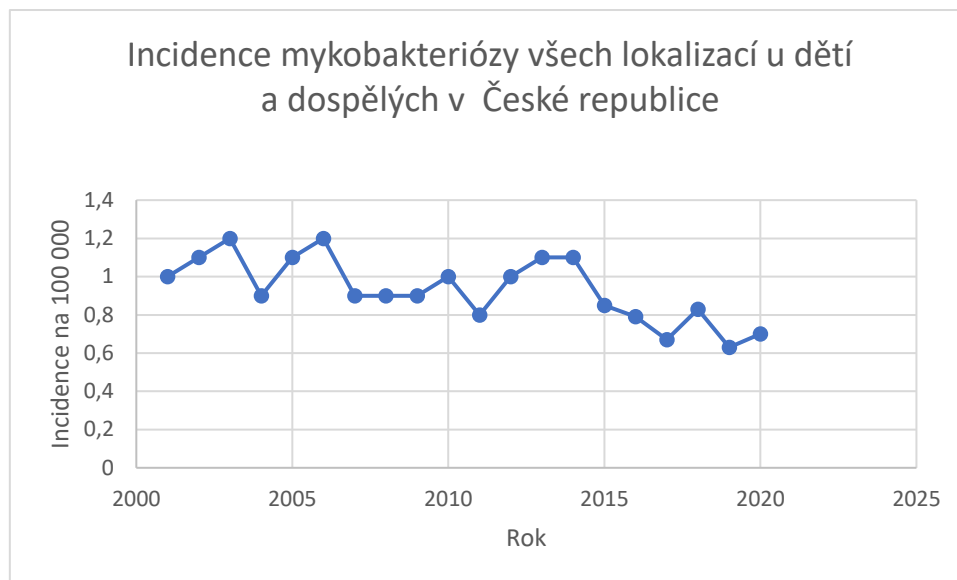
V prvním sledovaném období bylo non-tuberkulózních mykobakterií hlášeno minimálně, nejvíce ze Středočeského kraje. V druhém sledovaném období bylo nejvíce non-tuberkulózních mykobakterií u dětí hlášeno z Královéhradeckého kraje, dále pak z Jihomoravského kraje a Hlavního města Prahy. Nejméně bylo hlášeno z Olomouckého kraje.



Graf 11 Rozdělení výskytu non-tuberkulózních mykobakterií u dětí v jednotlivých krajích v obou sledovaných obdobích

11.5.4 Trend vývoje nemocnosti mykobakteriózou u všech pacientů v ČR

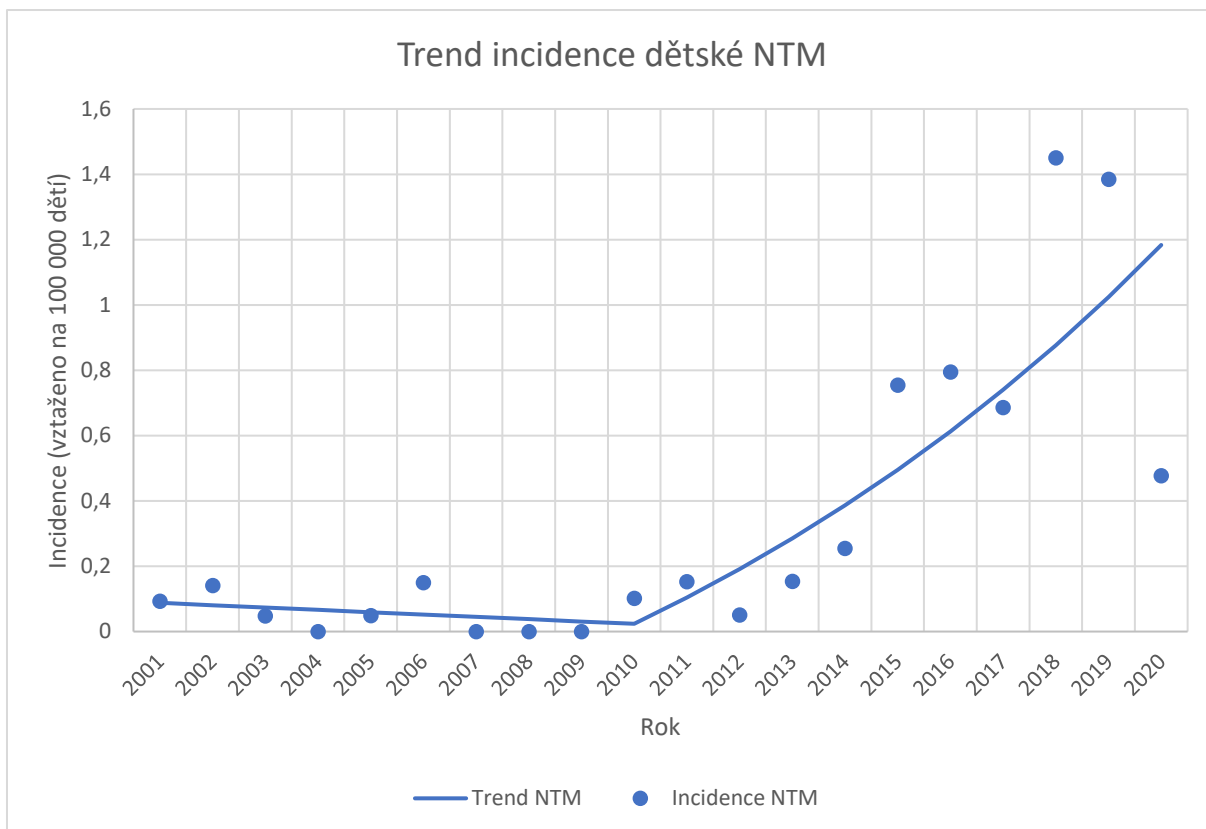
Celkový trend vývoje incidence plicní a mimoplicní mykobakteriózou u všech pacientů v ČR má mírně klesající tendenci. Rozdílný trend je v hodnocení nemocnosti non-tuberkulózní mykobakteriózou u pediatrických pacientů.



Graf 12 Incidence mykobakteriózy plicní a mimoplicní u dětí a dospělých v České republice

11.5.5 Trend incidence non-tuberkulózní mykobakteriózy u dětí

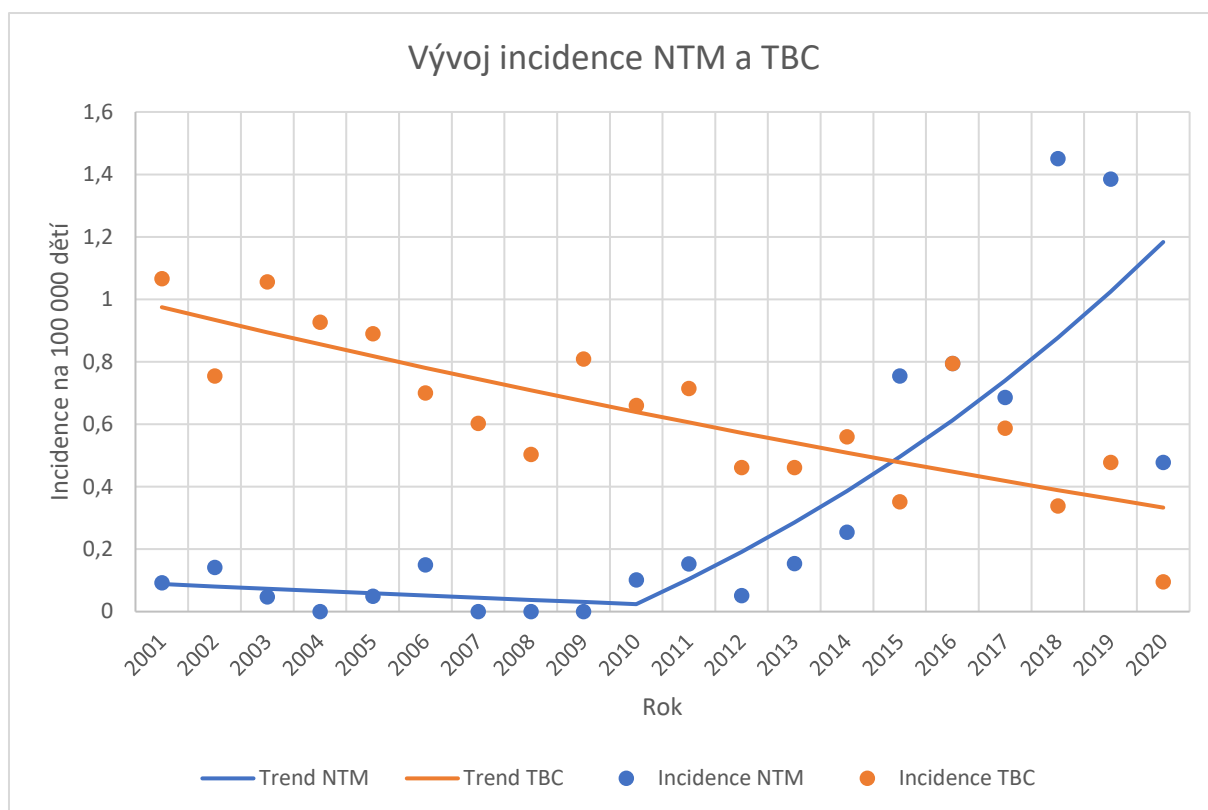
Zatímco v prvním sledovaném období je trend vývoje incidence mykobakterióz u dětí záporný a nesignifikantní ($p=0,561$), ve druhém sledovaném období dochází k prudkému nárůstu sledovaných případů ($p < 0,001$). Při porovnání dvou následujících let dochází k nárůstu o přibližně 8 % oproti incidenci v předchozím roce a dále k nárůstu o přibližně 0,08 nezávisle na incidenci v předchozím roce.



Graf 13 Incidence a trend incidence NTM u dětí

11.6 Porovnání trendu vývoje případů tuberkulózy a mykobakterióz v dětském věku

Kromě studia vývoje incidence v čase zvlášť pro mykobakteriózy a tuberkulózu je možno zaměřit se na porovnání těchto trendů. V případě prvního desetiletí (2001–2010) není vývoj incidence mykobakterióz statisticky významně odlišný od vývoje incidence tuberkulózy ($p=0,266$). V případě druhého desetiletí (2011–2020) však dochází, vzhledem k nárůstu počtu případů mykobakterióz, k prohlubování rozdílů mezi těmito dvěma trendy. V tomto období narůstá incidence mykobakterióz statisticky významně rychleji ($p < 0,001$) než je tomu u tuberkulózy, kde naopak dlouhodobě dochází k mírnému poklesu.



Graf 14 Trendy v incidenci mykobakterií a tuberkulózy v dětském věku mezi roky 2001-2020 v České republice.

11.7 Analýza hlášení komplikací po BCG očkování

Hlášení komplikací po BCG vakcinaci sleduje Oddělení farmakovigilance Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL). Lékař, který zjistí nadměrnou reakci po očkování vyplní formulář „Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku“ a odešle je do SÚKL. Celkový počet případů je od roku 2004 dostupný v elektronické podobě, starší data nejsou k dispozici. Logicky došlo k výraznému poklesu nahlášených komplikací po zrušení povinné kalmetizace. Ty byly v prvním sledovaném období v řádu stovek (maximum v roce 2006 hlášeno 985 komplikací po BCG vakcinaci) a v druhém sledovaném období v řádu jednotek či maximálně desítek (v roce 2020 hlášeno 6 komplikací po BCG vakcinaci).



Graf 15 Celkový počet nahlášených komplikací po BCG očkování v letech 2004-2020



Graf 16 Celkový počet nahlášených komplikací po primovakcinaci a revakcinaci BCG

V případech hlášených komplikací byly zastoupeny jak komplikace po primovakcinaci, tak po revakcinaci. Mezi nejobvyklejší komplikace po primovakcinaci patří absces v místě po očkování větší než 10 mm nebo ve spádové lymfatické uzlině. Mezi komplikace po revakcinaci patří nejčastěji vznik keloidní jizvy v místě po očkování.

11.8 Srovnání s Trnkovou studií

Česká republika již zkušenost s přerušením kalmetizace měla z let 1986 až 1992, kdy se ve třech krajích (Jihočeském, Královohradeckém a Vysočina) očkovali pouze novorozenci ve velkém riziku infekce tuberkulózou a 30 000 novorozenců ročně naočkováno nebylo. Na závěr pozorování byly vyhotoveny 4 velmi podrobné zprávy (dále „Trnkova studie“)

popisující výsledky tohoto pokusu jednak z pohledu incidence tuberkulózy, socioekonomických rizik, finančních nákladů očkování a v neposlední řadě incidence mykobakterií. Ty vyšly v roce 1993 v časopise Tuberculose and lung disease (Trnka, Daňková and Švandová, 1993a).

Považuji za logické se na práci svých předchůdců odvolávat a své pozorování s ní srovnávat. Zjednodušené lze říct, že jsme dospěli k podobnému závěru. V námi prezentované práci také nedošlo k signifikantnímu nárůstu incidence tuberkulózy, a naopak došlo k nárůstu případů non-tuberkulózních mykobakterií.

Moje práce sleduje delší časové období a větší oblast celého území České republiky. Na rozdíl od výše citované práce, ve které byly děti nejprve po roce, následně po dvou letech vyšetřovány tuberkulinovým testem, nejsou současné neočkované děti nijak pravidelně sledované a není jim rutinně prováděn tuberkulinový test.

V práci našich předchůdců děti, které onemocněly, měly jen v 11,5 % známý kontakt s tuberkulózou, jinak se jednalo o náhodnou nákazu. Pouze 5 dětí (2,5 %) bylo vyšetřeno pro obtíže (většinou se jednalo o zvětšení krčních uzlin), zbylé děti byly asymptomatické. Zde dochází k velkému rozporu s naším pozorováním, v němž naprostá většina dětí byla diagnostikována v rámci aktivní depistáže kontaktů s dospělou osobou, která onemocněla bakteriologicky ověřenou tuberkulózou. Stejně je však pozorování, že děti do 6 let byly asymptomatické s výjimkou nálezu krční lymfadenitidy při tuberkulózní nebo aviární lymfadenitidě. Pouze u tuberkulózy dorostu, která nebyla hodnocena v předchozím období, byly typické tuberkulózní symptomy.

Data, s kterými pracujeme my, vychází z Povinného hlášení tuberkulózy a mykobakterií. Tedy od dětí, které onemocněly tuberkulózou nebo mykobakterií. V rámci hlášení existuje systém dvojí kontroly, kdy onemocnění hlásí nejen lékař, který onemocnění diagnostikoval, ale též laboratoř, která měla pozitivní kultivační nález mykobakterií. I zde však mohou být naše data zatížena reporting bias, kdy jedna či druhá strana hlášení neprovede.

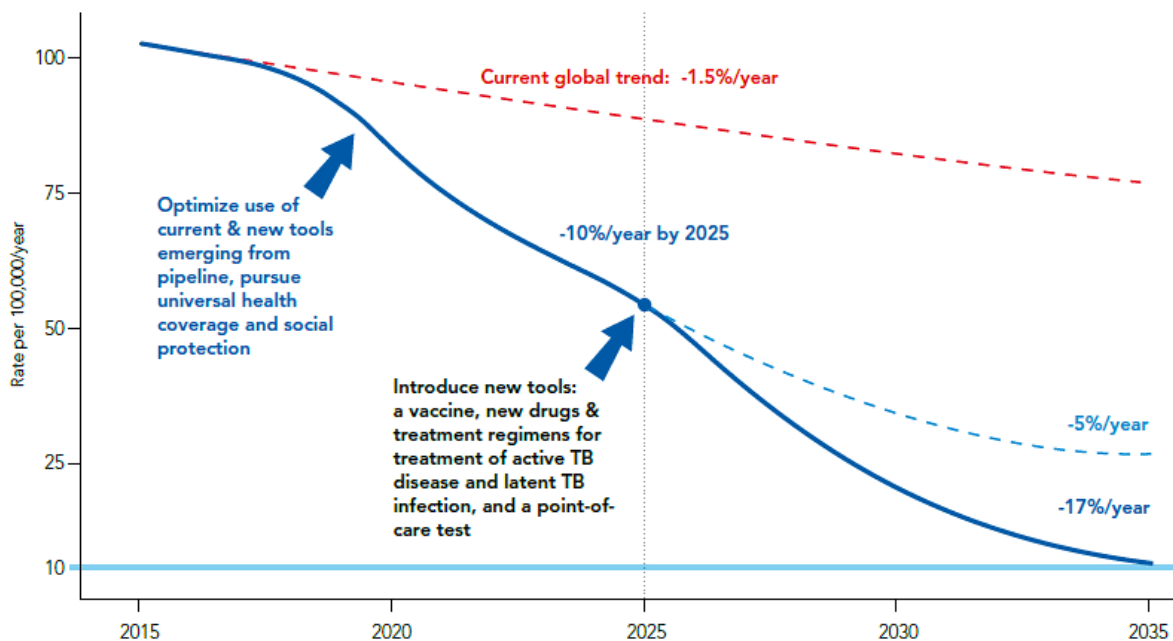
V práci našich předchůdců nemělo 77 % z dětí, u kterých došlo ke konverzi tuberkulinového testu z negativního na pozitivní, radiologický ani bakteriologický nález. Jednalo se tedy o latentní tuberkulózní infekci. V souboru pacientů, který hodnotíme my, není evidence LTBI k dispozici. V České republice zatím není registr pro latentní tuberkulózní infekci dostupný. Data z takového registru by velmi pravděpodobně přinesla velmi zajímavou informaci, zda se po přerušení očkování zvedl výskyt LTBI u dětí. I tak bychom ale hodnotili jen část té dětské populace, která byla aktivně vyšetřena po kontaktu s osobou s bakteriologicky ověřenou TB, nikoli LTBI u všech neočkovaných dětí, takže by naše pozorování bylo zatíženo selekčním bias. Podobným způsobem bychom při plošném testování všech neočkovaných dětí velmi pravděpodobně detekovali pozitivní test s aviárním senzitivem odpovídající pouze latentní infekce bez přechodu do lymfadenitidy.

Další selekční bias, který se nabízí při porovnání obou prací, je definice rizikových skupin. Od roku 2010 jsou jako rizikové považovány děti, které byly vybrány na základě Dotazníku k definici rizika tuberkulózy. Jsou to děti, v jejichž rodině se vyskytla tuberkulóza, děti, jejich rodiče pochází nebo pravidelně navštěvují země s vysokou incidencí tuberkulózy a děti, které byly v kontaktu s tuberkulózą. Socioekonomické prostředí nebo příslušnost k etnické minoritě není jako riziko definována. Z našeho pozorování plyne, že příslušnost k romskému etniku signifikantně zvyšuje šanci onemocnět. Toto pozorování lze demonstrovat např. na roce 2017, kdy 95 % dětských pacientů s TB bylo romských.

12 Diskuse

Česká republika aktuálně patří mezi země s nízkou incidencí tuberkulózy, avšak v minulosti tomu tak nebylo. Mezi lety 1900-1918 zemřelo na TB v českých zemích 641 000 osob. Za první polovinu 20. století zemřelo na TB celkem přes 1.100.000 osob. Např. v roce r. 1957 bylo hlášeno úmrtí na TB u cca 5000 osob, skutečný počet zřejmě vyšší. Ve stejném roce se evidovalo bylo 137.990 aktivních případů TB (prevalence 1029/100.000), z čehož bylo z toho 9 762 dětí do 14 let. (Zdravotnická statistika ČSR 1959) V boji proti tuberkulóze měla svůj nezastupitelný vliv vakcína proti tuberkulóze, objev antituberkulotik, řešení sociální otázky a stavu výživy a pečlivá surveillance, která spočívá v prevenci onemocnění u rizikových skupin, v časně diagnostice, důsledné léčbě latentní a aktivní formy onemocnění, povinném hlášení, izolaci zdrojů a depistážních akcích při vyhledávání kontaktů. Tato velmi dobrá epidemiologická situace však není stejná ve zbytku světa. V zemích třetího světa zaujímá tuberkulóza v koincidenci s HIV první místo mortality z infekčních příčin.

(<https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2020>, last update 14.3.2021) Ukončení pandemie tuberkulózy do roku 2035 patří mezi hlavní cíle WHO podle programu End TB. Konkrétními cíli jsou snížení mortality na TB o 95 %, snížení incidence nových případů o 90 % a úplná kontrola nad dostupností bezplatné terapie antituberkulotiky pro všechny (World Health Organization, 2015) Ke splnění tohoto závazku by určitě přispěla nová vakcína, jež by pomohla dostat pod kontrolu šíření tuberkulózy mezi dospívajícími a dospělými, kteří představují hlavní rezervoár této infekce.



Obrázek 27 Cíle WHO End-TB strategie (World Health Organization, 2015)

Ve své práci srovnávám 20 let incidence tuberkulózy a mykobakterií u dětí a dorostu v České republice. Období posledních dvaceti let bylo pro Českou republiku stabilních bez prudších socioekonomickopolitických změn. Vstup ČR do EU v roce 2004 a otevření Schengenského prostoru v roce 2007 představuje větší prostor pro migraci a zavlečení nákazy tuberkulózou z východních zemí. Nicméně žádný z těchto dějů neměl větší dopad na incidenci tuberkulózy u dětí a dospívajících. V posledním roce hodnoceném v mé práci, tj. 2020, svět postihla pandemie nového koronaviru, COVID-19. V tomto roce byl zaznamenán rekordně malý počet dětských pacientů s TB. Důvodem je patrně velký strach navštěvovat zdravotnická zařízení. Mnoho pacientů s kašlem zůstávalo z epidemiologických důvodů doma a nebylo řádně vyšetřeno. Signifikantně nižší počet případů tuberkulózy v posledním hodnoceném roce je z tohoto důvodu nutné brát s rezervou.

Z pohledu dětské tuberkulózy a mykobakterií je zásadní zrušení revakcinace 11letých v roce 2009 a změna celoplošného vakcinačního programu proti tuberkulóze na selektivní v roce 2010. Z tohoto důvodu jsou data srovnávána v období před zrušením, při čemž poslední dva měsíce roku 2010 jsou ještě vyhodnocovány ve skupině kalmetizovaných, a po zrušení celoplošné kalmetizace. Pacienti, kteří se dostali do naší statistiky, jsou děti od narození do 19.narozenin (tj. v hlášení figurující jako věk 18).

Hlavní závěr vyplývající z dat analyzovaných z Registru tuberkulózy ukazuje, že zrušení kalmetizace nevedlo k nárůstu případů tuberkulózy u dětí. Naopak trend onemocnění tuberkulózou v České republice je sestupný a zrušení celoplošné kalmetizace jej nijak nenarušilo. I zde platí paradigma ze starých učebnic: „Kdyby nebylo tuberkulózy dospělých, nebylo by tuberkulózy dětí.“ (Vojtek, 1954). Počet dětských pacientů s TB je tedy přímo

úměrný počtu nemocných dospělých. Dobrá epidemiologická situace TB v dětském věku je odrazem klesající celkové incidence TB.

Další důležité zjištění je v signifikantním snížení mediánu věku onemocnění tuberkulózou. Narostl poměr počtu dětí ve věku 0-5 let na celkovém množství pediatrických pacientů. Toto zjištění odráží dominantní funkci BCG vakcíny, tj. ochranu kojenců a batolat před hematogenními formami TB. (Colditz *et al.*, 1994) (Trunz, Fine and Dye, 2006b) (Rodrigues, Diwan and Wheeler, 1993) V druhém hodnoceném období byly v naprosté většině do RTBC hlášeny případy kojenců a batolat (0-3 roky) a dorostu (15+). Toto rozdělení na dvě rizikové věkové periody s téměř úplnou absencí dětí předškolních a školních popsal v roce 2019 Seddon *et al.* ve *Frontiers in Immunology*. Období mezi 5-10 lety nazval „wonder years“, tj. zázračná léta. Děti v tomto období mají převahu lymfocytů a příklon k Th1 odpovědi, což je optimální kombinace v imunitní ochraně proti TB. Naopak mladší děti mají ještě nezralé imunitní funkce s nedostatečným zastoupením zárodečným buněk a příklon k Th2 odpovědi. V pubertě převažuje dominantní imunitní odpověď neutrofilů a CD4+ T-lymfocytů, která se ještě dále liší v závislosti na pohlaví. (Seddon *et al.*, 2018) Tento pohled na imunitu proti TB ze strany hostitele je inovativní a je snaha jej uplatnit i ve vývoji nových vakcín.

Porovnání případů onemocnění dětí starších 11 let s ohledem na zrušení revakcinace nezjistilo signifikantní rozdíl mezi oběma skupinami. Počet případů tuberkulózy dorostu je v obou sledovaných obdobích velmi podobný bez ohledu na zrušení revakcinace. Toto zjištění je ve shodě s doporučením WHO, které považuje revakcinaci za neúčinnou. (Barreto, Pereira and Ferreira, 2006) (Rodrigues *et al.*, 2005b) Nicméně podle nejnovějších prací na hodnocení účinnosti očkování se ukazuje, že jistý protektivní vliv by BCG vakcinace měla mít i v ochraně před vznikem LTBI a TB dospívajících. (Roy *et al.*, 2014) (Katelaris *et al.*, 2020b) Adolescence je z hlediska tuberkulózy zlomovým obdobím. Tuberkulóza zde obvykle probíhá v postprimární formě s rychlou progresí a tvorbou kavit, velmi častou s vysokou infekciozitou. Z globálního pohledu jsou adolescenti spolu s dospělými hlavním rezervoárem tuberkulózní infekce, celosvětově se tuberkulózou ročně infikuje 1,8 miliónu adolescentů. (Snow *et al.*, 2020) Z tohoto pohledu je nutná ostražitost i v našich podmínkách. První neočkované ročníky jsou nyní děti desetileté a do období adolescence vstupují. Avšak vzhledem k velmi příznivým trendům celkové incidence TB v ČR žádný signifikantní nárůst nepředpokládám.

Mezi další závěry mé studie patří téměř 30 % zastoupení dětí romského etnika mezi dětskými pacienty s tuberkulózou v druhém sledovaném období. Z tohoto úhlu pohledu je nutné brát romské etnikum jako rizikový faktor pro onemocnění tuberkulózou, což dokladují i autoři ze sousedního Slovenska, kde mají více než 90 % zastoupení romského etnika mezi dětmi s tuberkulózou. (Samohyl *et al.*, 2017). V původním doporučení Společnosti pro dětskou pneumologii JEP bylo zahrnutí dětí romských rodičů do systému selektivní vakcinace. Tento návrh byl zamítnut s ohledem na lidská práva, kdy by označení jedné skupiny obyvatel jako rizikové, mohlo být bráno jako diskriminační.

Dalším sledovaným parametrem bylo hodnocení podle jednotlivých diagnóz, které se v obou obdobích výrazněji nelišilo. V obou obdobích byly nejčastěji zastoupeny dg. A15.0 tuberkulóza plic, ověřená mikroskopicky a tuberkulóza plic, ověřená kultivací A15.1. Nelišilo se ani porovnání výskytu plicní a mimoplicní tuberkulózy, kde ve sledovaných obdobích nebyl signifikantní rozdíl. Zajímavým úhlem pohledu je hodnocení obou období podle výskytu primárních a postprimárních forem. V prvním sledovaném období mělo primární formu onemocnění 22 % pacientů, v druhém 8 %. Je otázkou, zda se dá určitý stupeň ochrany před progresí primární do postprimární formy přičíst efektu kalmetizace? Progresi z primární do postprimární formy onemocnění se věnují výzkumníci, kteří vyvíjí novou vakcínu. Např. v práci Huntera a Astora z roku 2019 se spekuluje, že přidání adjuvans (laktoferrin) k *Mycobacterium bovis* BCG vede na myších modelech k zabránění tvorby granulomů, a tedy progresi do postprimární formy. (Hunter and Actor, 2019)

Rozdíly v počtu případů z jednotlivých krajů se ve sledovaných obdobích značně liší. Dokladem toho je např. Jihočeský kraj, kde v prvním sledovaném období byl hlášen 1 případ tuberkulózy a v druhém deset. Nicméně si nemyslím, že by se z takto malých čísel dal vyvozovat nějaký závěr. Jedná se o statistiku malých čísel. Nárůst případů v daném období může zapříčinit jedna dospělá osoba s mikroskopicky pozitivní tuberkulózou, která při nerozpoznaném onemocnění může nakazit velké množství dalších lidí. (Eriksen *et al.*, 2010b)

Jednoznačné hodnotitelný trend, který jsem ve své práci prokázala, se týká incidence mykobakterií ve formě krční lymfadenitidy u dětí. Toto pozorování odpovídá studii se zvířaty (Orme and Roberts, 1999) a předchozím klinickým zkušenostem a publikacím. Trnka *et al.* (Trnka, Daňková and Švandová, 1993b) publikoval data mezi lety 1986-1992, kdy se ve třech krajích v Československu neočkovalo, a došlo k nárůstu netuberkulózních mykobakterií. Vaniček *et al.* (Vaniček, 2001) v roce 2001 publikoval práci, kde srovnával dvě kohorty dětí ve Východních Čechách. V 1. kohortě bylo 104 881 nekalmetizovaných dětí a v 2. kohortě bylo 14 356 kalmetizovaných dětí. Závěrem této práce bylo, že riziko onemocnění netuberkulózní mykobakterií je na 95 % hladině statisticky významně vyšší v kohortě nekalmetizovaných dětí. Švédští autoři (Romanus *et al.*, 1995) rovněž předpokládali ochranný vliv kalmetizace proti lokalizovaným infekcím způsobenými atypickými mykobakteriemi. Mezi roky 1969-1974, kdy se ve Švédsku kalmetizovali celoplošně všichni novorozenci, byla incidence atypických mykobakterií u dětí pod 5 let věku 0,06/100 000. Mezi lety 1975-1985 vzrostla incidence v této skupině na 26,8/100 000. Nejčastěji izolovaným patogenem bylo *Mycobacterium avium*. Naopak ve stejné době v sousedním Finsku, kde se plošně kalmetizovalo do roku 2006, byla krční mykobakterií téměř neznámou nemocí s incidencí 0,3 /100 000 dětí (Katila, Brander and Backman, 1987). Z tohoto pozorování autoři rovněž přisuzují ochranný vliv kalmetizace před onemocněním NTM u dětí. Stejný závěr uvádí francouzští autoři (Lacroix *et al.*, 2018), kteří popisují nárůst incidence aviární mykobakterií v dětské populaci ve Francii z 0,57 na 3,7 na 100 000 dětí do 5 let v období 6 let po zrušení celoplošného vakcinačního programu v roce 2007. Holandští autoři (Haverkamp *et al.*, 2004) publikovali práci, v níž hodnotí výsledky z dva roky trvající celonárodní studie, jejíž výsledky se též shodují s naším pozorováním. Z jejich studie vyšla

tato data: Incidence 77 na 100 000 dětí, medián věku 31 měsíců, převaha dívek, 98,3 % dětí nebylo kalmetizováno. BCG vakcínou navozená ochrana před vznikem krční lymfadenitidy způsobené non-tuberkulózními mykobakteriemi se dosud jevila na základě epidemiologických ukazatelů a výše citovaných prací jako vysoce pravděpodobná, až recentní práce Abate et al. z roku 2019 prokázala jasný efekt BCG vakcinace průkazem aktivace subsetu specifických CD4, CD8 buněk po stimulaci BCG vakcínou (Abate *et al.*, 2019)

Je nutné si klást otázku, zda ukončení celoplošné kalmetizace je jediným faktorem, který vedl k popisovanému nárůstu onemocnění netuberkulózními mykobakteriemi. Jako další možný faktor lze zvažovat i dlouhodobě nízkou incidenci tuberkulózy ve vyspělých státech, z kterých pochází výše uvedené studie. Práce na myších modelech (Orme and Collins, 1985; Orme and Roberts, 1999) prokázala, že prodělaná infekce *Mycobacterium tuberculosis* vede díky specifickým paměťovým T-lymfocytům k následně účinnější imunitní reakci proti netuberkulózním mykobakteriím. Je tedy pravděpodobné, že v době, kdy byla promořenost tuberkulózou vyšší, byla též lepší imunitní obrana proti non-tuberkulózním mykobakteriím. Diskutujeme též poruchu imunity jako další faktor zvyšujícího se počtu onemocnění NTM. Např. Vrozená vnímavost k mykobakteriálním onemocněním (Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Diseases) je skupina monogenně podmíněných primárních imunodeficitů způsobených defekty v jednotlivých komponentech signální kaskády IL12-IL23/IFN γ zajišťující komunikaci mezi fagocyty a Th1 lymfocyty. Onemocnění se projevují selektivně sníženou obranyschopností proti mykobakteriím (především proti oportunně patogenním kmenům) a netyfoidním salmonelám, přičemž ostatní antimikrobiální imunita zůstává intaktní. Závažnost onemocnění se pohybuje od lokálních komplikací v místě inokulace BCG vakcíny až po fatální diseminované infekce. (Bloomfield *et al.*, 2016) Nicméně tato skupina onemocnění je velmi vzácná a v současné době je v České republice diagnostikováno 5 pacientů s touto diagnózou. Navíc naprostá většina dětí z našeho souboru byla imunokompetentní. Jednalo se o dosud zdravé děti, které byly minimálně nemocné před infekcí netuberkulózními mykobakteriemi a poté i po operaci. Mezi další faktory, které mohly přispět, k nárůstu případů NTM lymfadenitidy, patří též vylepšení diagnostiky. Pro správné určení vyvolávajícího etiologického agens se v posledních letech využívají genetické metody – PCR NTM. Tyto metody mají dle Kim et al. 52,9 % senzitivitu a 95 % specifitu (Kim *et al.*, 2015) a přináší mnohem rychlejší odpověď než klasická kultivace, na jejíž výsledek se čeká až 9 týdnů.

Zabýváme-li se dilematem, zda kalmetizovat či nekalmetizovat, je potřeba se na BCG vakcínu podívat i z jiné strany, než je onemocnění tuberkulózou a mykobakteriemi. Mezi další účinky očkování BCG vakcínou v novorozeneckém věku patří dopad na snížení celkové novorozenecké a kojenecké mortality. Důvodem se zdá být imunostimulační efekt vakcíny podaný do imunitně zcela nepopsaného terénu. BCG vakcína zde v krátkodobě působí jako jakýsi imunitní trénink. Dlouhodobý efekt může být způsoben heterogenní Th1/Th17 imunitou. (Roy *et al.*, 2019) Efekt zrušení kalmetizace z hlediska imunologie kojence nebyl předmětem naší studie, ale jistě si zaslouží do budoucna podrobný rozbor. Další otázka, která se nabízela v současné době v rámci celosvětové pandemie COVID-19, byla, jestli BCG

vakcinace nepřináší též ochranu před tímto onemocněním. V první vlně onemocnění na jaře 2020 bylo ze zemí, kde byla/ je povinná celoplošná BCG vakcinace, hlášeno menší množství případů COVID-19, méně závažný průběh onemocnění a nižší mortalita. Do konce roku 2020 proběhlo na toto téma několik studií. Jejich snahou bylo eliminovat hlavní confoundery, zejména demografickou a genetickou strukturu populace, odlišné typy nefarmakologické intervence (karanténa, nošení roušek, uzavření škol, sociální izolace), odlišnou frekvenci a typ testování, hlášení COVID-19 a měnlivý vývoj epidemie v čase v jednotlivých státech. Při eliminaci těchto bias se nepodařilo prokázat kauzalitu mezi BCG vakcinací a efektivní ochranou proti COVID-19. Různé práce přichází s různými vysvětleními: v práci holandské autorky Hensel *et al.* se zdá jako vysvětlení spíše asociace mezi menším množstvím provedených testů na COVID-19 ve státech s nedávnou historií kalmetizace, tudíž se jedná jen o confounding. (Hensel *et al.*, 2020) V práci irského autora O’Neilla *et al.* se zase nabízí, že BCG očkované děti díky “trénované” imunitě mají menší šanci onemocnět COVID-19 a nepřeneseu onemocnění na starší občany. (O’Neill and Netea, 2020). Očkování proti tuberkulóze má částečný efekt proti lepre a vředu buluri, avšak tyto choroby se u nás nevyskytují. Imunostimulačního účinku BCG vakcinace se používá při léčbě carcinoma in situ močového měchýře. (Chou *et al.*, 2017), ale zde se vakcína aplikuje lokálně, což představuje zcela jinou problematiku.

Na závěr bych zmínila možné bias, kterými může být moje práce zatížena. Na prvním místě to je reporting bias při žádném nebo špatném vyplnění formuláře Povinné hlášení tuberkulózy a mykobakterióz. Onemocnění hlásí jednak lékař, který diagnózu stanovil, a pak laboratoř, která zachytila pozitivní kultivační nález. I přes tento dvojitý systém kontroly jsou jistě případy, které unikly korektnímu nahlášení. Nedostatky ve správně prováděném povinném hlášení by mohly být jedním z faktorů velké variability mezi jednotlivými kraji.

Na druhém místě zmiňuji bias pozorovací. V situaci, kdy není diagnóza správně stanovena, nemůže být ani dobře nahlášena. Tento bias bych předpokládala spíše v případech aviární mykobakteriózy, která se v době celoplošné kalmetizace vyskytovala minimálně a může uniknout v diferenciální diagnostice uzlinového procesu. Skutečná incidence aviární mykobakteriózy u dětí může být vyšší, než vyplývá z RTBC.

13 Možná preventivní doporučení plynoucí z naší práce

Z hlediska možných preventivních opatření, která vyplývají jak z analýzy našich pacientů, tak z prostudovaných odborných materiálů, se jeví několik možných doporučení.

Prvním z nich je důslednost při vyplňování Dotazníku k definici rizika tuberkulózy ze strany rodiče, ale také ze strany praktického lékaře pro děti a dorost, který dítě přebírá. Ten by měl při kontrole dotazníku a vysvětlení jeho významu rodiči strávit dostatečné množství času. Pokud je dítě na základě dotazníku vyhodnoceno jako rizikové, měl by PLDD převzít kontrolu nad tím, že se rodiče s dítětem ke kalmetizaci reálně dostaví a očkování se provede. PLDD ve spolupráci s místní hygienickou stanicí by měl do roku věku dohlédnout, že rizikové děti byly naočkovány. Pokud naočkovány nebyly, předat jejich dokumentaci

k dořešení Hygienické stanici. Odmítnou-li rodiče dítěte vyhodnoceného jako rizikové toto očkování, měl by s nimi PLDD podepsat informovaný souhlas, kde bude explicitně řečeno, že jsou si vědomi svého rozhodnutí, které u jejich dítěte zvyšuje možnost onemocnění tuberkulózou a mykobakteriózou.

Vzhledem k 26,7 % zastoupení dětí romského etnika mezi pacienty s TB v druhém sledovaném období lze romské etnikum z hlediska infekce tuberkulózou jako rizikové. Na úrovni pediatrické a vakcinologické společnosti je možné zvážit diskusi, zda nenabízet možnost bezplatné vakcinace na přání romských rodičů.

Jednoznačným nástrojem kontroly nad tuberkulózou je aktivní depistáž kontaktů. Ta má v České republice dobrou tradici. Nutné je mít dostatečnou síť správně erudovaných odborníků, kteří se budou o dětské kontakty s TB. V tomto ohledu je v současné době výrazný nedostatek dětských pneumologů zvláště mimo velká města. Složitější dostupnost specializované pneumologické péče a kalmetizačních stanic mimo velké aglomerace může být jedním z důvodů opožděného nasazení chemoprophylaktické léčby či indikované kalmetizace. Pro pneumology, kteří se ve specializovaných ambulancích starají o dětské pacienty, kteří byli v kontaktu s TB, vyšel nový doporučený postup.(Doležalová *et al.*, 2021)

Nejen vyhledávání kontaktů, ale také důsledná léčba latentní tuberkulózní infekce jsou dle WHO účinné nástroje na eradikaci TB. V České republice, která má propracovaný systém povinného hlášení tuberkulózy a mykobakterióz, vzniká nově registr latentní tuberkulózy. Jeho dokončení a uvedení do praxe je v současné době jednou z priorit Dohledové jednotky nad tuberkulózou při Fakultní nemocnici na Bulovce.

Mezi další preventivní opatření by se mohl zařadit též aktivní boj proti kouření. Jsou studie, které prokazují větší riziko nákazy tuberkulózou v uzavřeném zakouřeném prostředí. Drtivá většina rodičů našich tuberkulózních pacientů a bohužel i pacienti dorostového věku jsou aktivní kuřáci. Je vhodné podporovat důslednou osvětovou činnost, poradny pro odvykání kouření atd., protože aktivní a pasivní kouření patří mezi jasné rizikové faktory. (Patra *et al.*, 2015)

V otázce mykobakterióz si odborníci kladli otázku, zda zpětně neindikovat kalmetizaci u dětských pacientů s chronickými plicními chorobami, hlavně cystickou fibrózou a syndromem nepohyblivých řasinek. Kalmetizace má totiž deklarovaný efekt v ochraně před krční lymfadenitidou způsobenou *Mycobacterium avium* a *Mycobacterium abscessum*. (Abate *et al.*, 2019) Jednoznačný efekt, že by očkování chránilo před osídlením zánětlivě změněných plic non-tuberkulózními mykobakteriemi, nebyl prokázán. Po konzultaci jednotlivých CF center dochází nyní k mírnému nárůstu diseminované plicní mykobakterií. Vzniká tak multidisciplinární výzva se touto otázkou v čase dále zabývat, evidovat dětské pacienty s NTM plicní nemocí při CF nebo syndromu primární ciliární dyskineze a zvážit kalmetizaci u dětí s pozitivním CF screeningem a u dětí s PCD.

Onemocnění non-tuberkulózními mykobakteriemi kromě kalmetizace nelze účinně předcházet, neboť se jedná o environmentálního nákazu z vody, půdy, vzduchu atd. Pro

zlepšení diagnostiky NTM lymfadenitidy je nutné toto relativně nové onemocnění, které se více vyskytuje po přerušení celoplošné kalmetizace, opakovaně uvádět do povědomí praktických a nemocničního pediatrů, ORL lékařů, sonografistů atd. K tomu slouží pregraduální a postgraduální výuka, kazuistické semináře, konference, odborné publikace.

14 Závěr

Ve své práci srovnávám 20 let incidence tuberkulózy a mykobakterióz u dětí a dorostu v České republice. Ve světle prezentovaných dat se zrušení BCG revakcinace v roce 2009 a BCG vakcinace v roce 2010, které bylo ve shodě s doporučeními WHO a Evropského centra pro kontrolu a prevenci nemocí (Infuso and Falzon, 2006), neprojevovalo signifikantním nárůstem případů TB u dětí do 18 let včetně. Trend incidence tuberkulózy je nadále sestupný. Hypotéza mé práce, že nedojde ke vzestupu incidence tuberkulózy, byla tedy ověřena. Signifikantní byl pouze nárůst případů u dětí do 5 let, čemuž odpovídá posun mediánu věku z 15 ti let na 5 let. Podle rozboru očkovací anamnézy skutečně děti z této nízké věkové kategorie očkované nebyly.

Dále byl zjištěn nárůst podílu romských pacientů mezi případy dětské tuberkulózy. Romské děti představují téměř třetinu (26,7 %) dětských pacientů s tuberkulózou.

Dalším zjištěným výsledkem je signifikantní nárůst případů aviární krční lymfadenitidy u dětí, který potvrdil moji druhou hypotézu. Nicméně ani tento výsledek, který v absolutních číslech představuje cca 40 dětí s touto diagnózou ročně, s přihlédnutím k negativním cost/effectiveness a benefit/risk ratio nepředstavuje dostatečně pádný důvod ke změně očkovací strategie.

Z výše uvedených závěrů plyne, že obě hypotézy mé práce byly potvrzeny.

15 Shrnutí

Tuberkulózou celosvětově onemocní kolem 10 miliónů lidí ročně. Z pohledu WHO se jedná o onemocnění ze seznamu „top killers“, které obzvláště v koinfekci s HIV představuje jednu z nejčastějších příčin úmrtí na infekční chorobu. Česká republika má stran tuberkulózy mnohem příznivější epidemiologickou situaci. Klesající incidence tuberkulózy, relativně vysoká reaktogenita vakcíny a její pouze částečný protektivní efekt vyústily v roce 2010 k ukončení celoplošného vakcinačního programu po téměř šedesáti letech od jeho zahájení. V listopadu 2020 uplynulo deset let od doby, kdy se z celoplošného vakcinačního programu stal program selektivní, v němž se očkují pouze děti v riziku stanoveném dle Dotazníku k definici rizika tuberkulózy. Porovnání uplynulých deseti let se stejně dlouhým časovým obdobím, v němž byla ještě kalmetizace povinná, jsem zvolila jako téma své práce.

Mým cílem bylo zjistit, jak se změnila incidence tuberkulózy a nontuberkulózních mykobakterií v dětském věku.

Podle zkušeností ze zemí, kde už byla kalmetizace ukončena v minulosti, a ze zkušeností z let 1986-1992, kdy se zkušebně neočkovalo ve třech krajích České republiky, byla vyslovena hypotéza, že nedojde k prudkému nárůstu v incidenci tuberkulózy u dětí. Tuto hypotézu moje práce ověřila. Skutečně se incidence tuberkulózy v dětském věku signifikantně nezvýšila, ale naopak pokračuje její klesající trend. Došlo k posunu mediánu věku z 15 na 5 let. Dále se zvýšil se podíl dětí romského etnika mezi pacienty s tuberkulózou. Předpokládaný nárůst latentní tuberkulózní infekce není statisticky doložitelný, protože děti nejsou systematicky vyšetřovány a zatím neexistuje registr latentní tuberkulózní infekce.

Nontuberkulózní mykobakterií jsou onemocnění způsobená nontuberkulózními mykobakteriemi. Díky zkřížené imunitní reakci přinášela kalmetizace též ochranu před tzv. aviární lymfadenitidou, což je infekce *Mycobacterium avium complex* způsobující u malých imunokompetentních dětí jednostranné zánětlivé zduření krčních uzlin. Nárůst incidence tohoto onemocnění po přerušení kalmetizace byl referován v mnoha zahraničních publikacích. Stejnou zkušenost přinesla i tzv. Trnkova studie (Trnka, Daňková and Švandová, 1993b) hodnotící období přerušení kalmetizace ve třech krajích České republiky. Na základě těchto prací jsem vyslovila hypotézu, že v mnou hodnoceném časovém období následujícím ukončení povinné vakcinace dojde k nárůstu incidence aviární mykobakterií u dětí. Tato hypotéza byla také prokázána. Aviární mykobakterií u dětí má v posledních deseti letech signifikantně stoupající trend.

Mezi praktické výstupy mé práce, které lze aplikovat v rámci preventivních opatření, patří zvýšení informovanosti odborné veřejnosti o nárůstu incidence nontuberkulózní mykobakterií u dětí mezi praktickými lékaři pro děti a dorost, nemocničnými pediatry, ORL lékaři, sonografisty a v pregraduální výuce. Dále potřeba důslednějšího vyhodnocování Dotazníku k definici rizika tuberkulózy, zejména u dětí romského etnika, které patří z hlediska tuberkulózy mezi více rizikové. Zjištěná potřeba lepší evidence latentní tuberkulózní infekce, která bude předmětem další spolupráce mého pracoviště a Národní dohledové jednotky nad tuberkulózou.

16 Summary

From the global perspective, tuberculosis is one of the „top killers“ defined by WHO, especially with coincidence with HIV. The Czech Republic has a better epidemiologic situation. Decreasing TB incidence, relatively high reactogenicity of the vaccine, and only partial protective vaccination effect lead to termination of BCG vaccination after almost 60 years. Compulsory mass BCG vaccination was abolished in November 2010 and changed to a selective vaccination program for infants at high risk of contracting tuberculosis based on an assessment of a completed TB risk questionnaire. Comparison of TB incidence in the 10-year period following the change to the vaccination program with the same period when BCG vaccination was compulsory is the aim of my study.

According to the experiences from other countries where the BCG vaccination program was abolished and according to a different study design for the period 1986-1992 when the Czech Republic already had the experience of discontinuing BCG vaccinations in three regions, the hypothesis of decreasing TB trend was expressed. This hypothesis was verified. The data shows that there has not been a significant increase in TB cases in children up to 18 years of age. Only the increase in cases among children up to 5 years of age is significant, which responds to the shift of the median of age from 15 years to 5 years. Furthermore, an increase in the percentage of Romany children among the cases of tuberculosis in children was also discovered. Presumed increase of LTBI was not verified because, so far, there does not exist a functional system of surveillance of LTBI.

Nontuberculous mycobacterial infections (NTM) are conditions caused by nontuberculous mycobacteria. In childhood, most frequent is *Mycobacterium avium* complex causing unilateral cervical lymphadenitis. It is an illness affecting immunocompetent children up to the age of 5 years. BCG vaccination due to the cross-reactive immune response has a protective effect against these infections. The increase in the incidence of lymphadenitis caused by nontuberculous mycobacteria in those countries that withdrew the widespread vaccination program has been repeatedly documented. The same experience was published in Trnka's study (Trnka, Daňková and Švandová, 1993b) describing the period 1986-1992 when the Czech Republic discontinued BCG vaccinations in three regions. This explains why the hypothesis of the increasing trend of NTM in children was settled and then verified. There has been a significant increase in the number of cases of cervical lymphadenitis caused by NTM, most often by *Mycobacterium avium complex*.

There are several practical outputs from my work that can be applied in prevention. F.e.edification of the NTM – increasing incidence, clinical feature, differential diagnose for general practitioners, pediatricians, otorhinolaryngologists, sonographers and medical students. Detailed assessment of the TB risk questionnaire should be an important theme for neonatologists and practitioners, mainly in Romany children. Cooperation between our Pediatric department and the National supervising unit on TB should lead to working on the LTBI register for children.

17 Literatura

- Abate, G. *et al.* (2019) “BCG vaccination induces M. Avium and M. Abscessus cross-protective immunity,” *Frontiers in Immunology*, 10(FEB). doi: 10.3389/fimmu.2019.00234.
- Ahmad, N. A. *et al.* (2013) “Bacille Calmette-Guerin (BCG) Revaccination: Is it Beneficial for Tuberculosis Control?,” *Open Access Scientific Reports*.
- Ahsan, M. J. (2015) “Recent advances in the development of vaccines for tuberculosis,” *Therapeutic Advances in Vaccines*, 3(3), pp. 66–75. doi: 10.1177/2051013615593891.
- Azzopardi, P. *et al.* (2009) “Bacille Calmette-Guérin vaccine-related disease in HIV-infected children: A systematic review,” *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*.
- Barreto, M. L., Pereira, S. M. and Ferreira, A. A. (2006) “BCG vaccine: Efficacy and indications for vaccination and revaccination,” *Jornal de Pediatria*. doi: 10.2223/JPED.1499.
- Bártů, V. (2003) “Diagnostika a léčba plicních mykobakterií,” *Respirace*, 2, pp. 36–39.
- BCG vaccine - Wikipedia* (no date). Available at: https://en.wikipedia.org/wiki/BCG_vaccine (Accessed: May 11, 2021).
- Bednář, M. (1996) *Lékařská mikrobiologie*.
- Bernatowska, E. *et al.* (2007) *Clinical guidelines (Centr Eur, Central European Journal of Immunology)*.
- Bloom, B. R. (2018) “New promise for vaccines against tuberculosis,” *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society, pp. 1672–1674. doi: 10.1056/NEJMe1812483.
- Bloomfield, M. *et al.* (2016) “Vrozená vnímavost k mykobakteriálním onemocněním,” *Cesko-Slovenska Pediatrie*.
- Böttiger, M. *Et Al.* (1982) “Osteitis And Other Complications Caused By Generalized Bcg-Itis: Experiences in Sweden,” *Acta Pædiatrica*. doi: 10.1111/j.1651-2227.1982.tb09454.x.
- Čábelová T *et al.* (2016) “Tuberkulózní meningitidy v České republice-konfrontace s diagnózou po 20 letech,” *česko-slovenská Pediatrie*, 345(2016), pp. 7–8.
- Chapman, S. J. and Hill, A. V. S. (2012) “Human genetic susceptibility to infectious disease,” *Nature Reviews Genetics*. Nat Rev Genet, pp. 175–188. doi: 10.1038/nrg3114.
- Chou, R. *et al.* (2017) “Intravesical Therapy for the Treatment of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *Journal of Urology*. doi: 10.1016/j.juro.2016.12.090.
- Colditz, G. A. (1994) “Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature,” *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. doi: 10.1001/jama.271.9.698.

Colditz, G. A. *et al.* (1994) “Efficacy of BCG Vaccine in the Prevention of Tuberculosis: Meta-analysis of the Published Literature,” *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. doi: 10.1001/jama.1994.03510330076038.

Collette, G., Bourhaba, M. and Moutschen, M. (2006) “Doit-on encore recommander le vaccin BCG?,” *Revue Medicale de Liege*.

Česko-slovenská zdravotnická ročenka *Zdravotnická statistika ČSR 1959*.

Daniel, T. M. (2011) “Hermann Brehmer and the origins of tuberculosis sanatoria.,” *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*, 15(2).

Doležalová, K. *et al.* (2021) “Doporučený postup pro vyšetření a léčbu dětských kontaků s tuberkulózou,” *Studia pneumologica et phtiseologica*, 81, pp. 5–9.

Doležalová, K. and Křepela, K. (2018) “Tuberkulóza a mykobakteriózy v dětském věku,” in *Dětská pneumologie*. 1st edn, pp. 387–395.

Eriksen, J. *et al.* (2010a) “Protective effect of BCG vaccination in a nursery outbreak in 2009: Time to reconsider the vaccination threshold?,” *Thorax*. doi: 10.1136/thx.2010.140186.

FitzGerald, J. M. (2000) “Management of adverse reactions to bacille Calmette-Guérin vaccine,” in *Clinical Infectious Diseases*. doi: 10.1086/314074.

Flynn, J. A. L. (2004) “Immunology of tuberculosis and implications in vaccine development,” in *Tuberculosis*. Churchill Livingstone, pp. 93–101. doi: 10.1016/j.tube.2003.08.010.

Fox, G. J., Orlova, M. and Schurr, E. (2016) “Tuberculosis in Newborns: The Lessons of the ‘Lübeck Disaster’ (1929-1933).,” *PLoS Pathog*, 12(1).

Hatherill, M., White, R. G. and Hawn, T. R. (2020) “Clinical Development of New TB Vaccines: Recent Advances and Next Steps,” *Frontiers in Microbiology*. Frontiers Media S.A., p. 3154. doi: 10.3389/fmicb.2019.03154.

Haverkamp, M. H. *et al.* (2004) “Nontuberculous mycobacterial infection in children: A 2-year prospective surveillance study in the Netherlands,” *Clinical Infectious Diseases*, 39(4), pp. 450–456. doi: 10.1086/422319.

Hensel, J. *et al.* (2020) “Protection against SARS-CoV-2 by BCG vaccination is not supported by epidemiological analyses,” *Scientific Reports*. doi: 10.1038/s41598-020-75491-x.

Herzog, H. (1998a) “History of tuberculosis,” *Respiration*. doi: 10.1159/000029220.

Hippocrates | Biography, Works, & Facts | Britannica (no date). Available at: <https://www.britannica.com/biography/Hippocrates> (Accessed: May 11, 2021).

Hoft, D. F. (2008) “Tuberculosis vaccine development: goals, immunological design, and evaluation,” *The Lancet*. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61036-3.

Houben, R. M. G. J. and Dodd, P. J. (2016) “The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling,” *PLoS Medicine*, 13(10). doi: 10.1371/journal.pmed.1002152.

Hricíková, I. *et al.* (2017) “Problematika tuberkulózy a latentní tuberkulózní infekce u pacientu s idiopatickými strevnými záněty léčenými biologickou léčbou,” *Gastroenterologie a Hepatologie*, 71(3). doi: 10.14735/amgh2017251.

<https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2020> (no date).

Hunter, R. and Actor, J. (2019) “The pathogenesis of post-primary tuberculosis. A game changer for vaccine development,” *Tuberculosis*. Churchill Livingstone, pp. S114–S117. doi: 10.1016/j.tube.2019.04.018.

Infuso, A. and Falzon, D. (2006) “European survey of BCG vaccination policies and surveillance in children, 2005.,” *Euro surveillance : bulletin européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. doi: 10.2807/esm.11.03.00604-en.

Joshi, A. Y. *et al.* (2009) “Incidence and temporal trends of primary immunodeficiency: A population-based cohort study,” *Mayo Clinic Proceedings*, 84(1). doi: 10.4065/84.1.16.

July 18: 90 Years of Tuberculosis Vaccination | History of Vaccines (no date). Available at: <https://www.historyofvaccines.org/content/blog/july-18-90-years-tuberculosis-vaccination> (Accessed: May 11, 2021).

Katelaris, A. L. *et al.* (2020a) “Effectiveness of BCG Vaccination Against Mycobacterium tuberculosis Infection in Adults: A Cross-sectional Analysis of a UK-Based Cohort,” *The Journal of infectious diseases*. doi: 10.1093/infdis/jiz430.

Katelaris, A. L. *et al.* (2020b) “Effectiveness of BCG Vaccination Against Mycobacterium tuberculosis Infection in Adults: A Cross-sectional Analysis of a UK-Based Cohort,” *The Journal of infectious diseases*. doi: 10.1093/infdis/jiz430.

Katila, M. L., Brander, E. and Backman, A. (1987) “Neonatal bcg vaccination and mycobacterial cervical adenitis in childhood,” *Tubercle*, 68(4), pp. 291–296. doi: 10.1016/0041-3879(87)90070-5.

Kim, Y. N. *et al.* (2015) “Clinical usefulness of PCR for differential diagnosis of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infection in paraffin-embedded lung tissues,” *Journal of Molecular Diagnostics*. doi: 10.1016/j.jmoldx.2015.04.005.

Koul, A. *et al.* (2011) “The challenge of new drug discovery for tuberculosis,” *Nature*. Nature, pp. 483–490. doi: 10.1038/nature09657.

Koyama, A., Toida, I. and Nakata, S. (2009) “Osteitis as a complication of BCG vaccination,” *Kekkaku*.

Krepela, K. (1981) “Contemporary problems of tuberculosis in children,” *Cesko-Slovenska Pediatrie*.

Krepela, K. *et al.* (1992) “Influence of a reduced dose of BCG vaccine on the incidence of osseous complication after calmettization,” *Cesko-Slovenska Pediatrie*.

Křepela, K. (2001) *Tuberkulóza dětí a dorostu a její diferenciální diagnostika*.

Křepela, K. (2002) “BCG vakcinace a tuberkulinový test: Indikace, kontraindikace, komplikace,” *Cesko-Slovenska Pediatrie*.

Krepela, K., Galliova, J. and Sejdova, E. (1985) “Osseous complications after BCG vaccination,” *Cesko-Slovenska Pediatrie*.

Křepela, K. and Vančíková, Z. (2013) *Kapitoly z dětské pneumologie*. IPVZ.

Křepela Karel (2001) *Tuberkulóza dětí a dorostu a její diferenciální diagnostika*.

Kubín, M. (2013) “Začátky a konce Masarykovy ligy proti tuberkulóze.” *Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL.*, 10(1), pp. 26–30.

Kultivační půdy – WikiSkripta (no date). Available at: https://www.wikiskripta.eu/w/Kultiva%C4%8Dn%C3%AD_p%C5%AFdy (Accessed: May 11, 2021).

Laboratoře dříve | Albertinum Žamberk (no date). Available at: http://www.albertinum-olu.cz/o_nas/laboratore/laboratore_drive-detail_textovy_clanek-1-22-0-262.html (Accessed: May 11, 2021).

Lacroix, A. *et al.* (2018) “Emergence of Nontuberculous Mycobacterial Lymphadenitis in Children After the Discontinuation of Mandatory Bacillus Calmette and Guérin Immunization in France,” *The Pediatric infectious disease journal*, 37(10), pp. e257–e260. doi: 10.1097/INF.0000000000001977.

Lancella, L. *et al.* (2015) “How to manage children who have come into contact with patients affected by tuberculosis,” *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*. doi: 10.1016/j.jctube.2015.07.002.

Lee, E. and Holzman, R. S. (2002) “Evolution and current use of the tuberculin test,” *Clinical Infectious Diseases*. doi: 10.1086/338149.

Lienhardt, C., Vernon, A. and Raviglione, M. C. (2010) “New drugs and new regimens for the treatment of tuberculosis: Review of the drug development pipeline and implications for national programmes,” *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, pp. 186–193. doi: 10.1097/MCP.0b013e328337580c.

- Lotte, A. *et al.* (1988) “Second IUATLD study on complications induced by intradermal BCG-vaccination,” *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*.
- MacNeil, A. *et al.* (2019a) “Global Epidemiology of Tuberculosis and Progress Toward Achieving Global Targets — 2017,” *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. doi: 10.15585/mmwr.mm6811a3.
- MacNeil, A. *et al.* (2019b) “Global Epidemiology of Tuberculosis and Progress Toward Achieving Global Targets — 2017,” *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 68(11), pp. 263–266. doi: 10.15585/mmwr.mm6811a3.
- Mařík, I., Křepela, K. and Maříková, A. (2008) “BCG osteitis in the Czech Republic,” *Locomotor system*, 15(3+4).
- Mayito, J. *et al.* (2019) “Anatomic and cellular niches for mycobacterium tuberculosis in latent tuberculosis infection,” *Journal of Infectious Diseases*. doi: 10.1093/infdis/jiy579.
- Mazurek, G. H. *et al.* (2010) “Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection - United States, 2010.,” *MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports*.
- McShane, H. (2009) “Vaccine strategies against tuberculosis,” *Swiss Medical Weekly*. doi: smw-12374.
- Van Der Meeren, O. *et al.* (2018) “Phase 2b Controlled Trial of M72/AS01_E Vaccine to Prevent Tuberculosis,” *New England Journal of Medicine*, 379(17), pp. 1621–1634. doi: 10.1056/NEJMoa1803484.
- Menzies, D. (2000) “What does tuberculin reactivity after bacille Calmette-Guérin vaccination tell us?,” in *Clinical Infectious Diseases*. doi: 10.1086/314075.
- Murphy, D., Corner, L. A. L. and Gormley, E. (2008) “Adverse reactions to Mycobacterium bovis bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination against tuberculosis in humans, veterinary animals and wildlife species,” *Tuberculosis*. doi: 10.1016/j.tube.2007.11.010.
- Murray J.F. *et al.* (2015) “Treatment of Tuberculosis. A Historical Perspective,” *Annals of the American Thoracic Society*, 12(12), pp. 1749–1759. doi: 10.1513/ANNALSATS.201509-632PS.
- Mycobacterium avium complex* - wikidoc (no date). Available at: https://www.wikidoc.org/index.php/Mycobacterium_avium_complex (Accessed: May 11, 2021).
- Nolt, D., Michaels, M. G. and Wald, E. R. (2003) *Intrathoracic Disease From Nontuberculous Mycobacteria in Children: Two Cases and a Review of the Literature*.

O'Neill, L. A. J. and Netea, M. G. (2020) "BCG-induced trained immunity: can it offer protection against COVID-19?," *Nature Reviews Immunology*. Nature Research, pp. 335–337. doi: 10.1038/s41577-020-0337-y.

Orme, I. M. and Collins, F. M. (1985) "Prophylactic effect in mice of BCG vaccination against non-tuberculous mycobacterial infections," *Tubercle*, 66(2), pp. 117–120. doi: 10.1016/0041-3879(85)90076-5.

Orme, I. M. and Roberts, A. D. (1999) "Animal Models of Mycobacteria Infection," *Current Protocols in Immunology*, 30(1). doi: 10.1002/0471142735.im1905s30.

Packe, G. E. and Innes, J. A. (1989) "Duration of protection against tuberculosis conferred by BCG vaccination in infancy.," *Archives of disease in childhood*. BMJ Publishing Group, pp. 634–635. doi: 10.1136/adc.64.4.634.

Patra, J. *et al.* (2015) "Exposure to Second-Hand Smoke and the Risk of Tuberculosis in Children and Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of 18 Observational Studies," *PLOS Medicine*, 12(6), p. e1001835. doi: 10.1371/JOURNAL.PMED.1001835.

Portell-Buj, E. *et al.* (2019) "In vitro activity of 12 antimicrobial peptides against mycobacterium tuberculosis and mycobacterium avium clinical isolates," *Journal of Medical Microbiology*, 68(2), pp. 211–215. doi: 10.1099/jmm.0.000912.

Rahman, M. *et al.* (2001) "Economic evaluation of universal BCG vaccination of Japanese infants," *International Journal of Epidemiology*, 30(2), pp. 380–385. doi: 10.1093/ije/30.2.380.

René Théophile Hyacinthe Laënnec – Wikipedie (no date). Available at: https://cs.wikipedia.org/wiki/Ren%C3%A9_Th%C3%A9ophile_Hyacinthe_La%C3%ABnec (Accessed: May 11, 2021).

Robert Koch – Wikipedie (no date). Available at: https://cs.wikipedia.org/wiki/Robert_Koch (Accessed: May 11, 2021).

Rodrigues, L. C. *et al.* (2005a) "Effect of BCG revaccination on incidence of tuberculosis in school-aged children in Brazil: the BCG-REVAC cluster-randomised trial," *The Lancet*, 366(9493), pp. 1290–1295. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67145-0.

Rodrigues, L. C., Diwan, V. K. and Wheeler, J. G. (1993) "Protective effect of bcg against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: A meta-analysis," *International Journal of Epidemiology*. doi: 10.1093/ije/22.6.1154.

Roguin, A. (2006) "Rene theophile hyacinthe laënnec (1781-1826): The man behind the stethoscope," *Clinical Medicine and Research*. doi: 10.3121/cm.4.3.230.

- Romanus, V. *et al.* (1995) “Atypical mycobacteria in extrapulmonary disease among children. Incidence in Sweden from 1969 to 1990, related to changing BCG-vaccination coverage,” *Tubercle and Lung Disease*, 76(4), pp. 300–310. doi: 10.1016/S0962-8479(05)80028-0.
- Roy, A. *et al.* (2014) “Effect of BCG vaccination against *Mycobacterium tuberculosis* infection in children: Systematic review and meta-analysis,” *BMJ (Online)*. doi: 10.1136/bmj.g4643.
- Roy, P. *et al.* (2019) “Potential effect of age of BCG vaccination on global paediatric tuberculosis mortality: a modelling study,” *The Lancet Global Health*, 7(12), pp. e1655–e1663. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30444-9.
- Sadeghi-Shabestari, M. and Rezaei, N. (2009) “Disseminated bacille Calmette-Guérin in Iranian children with severe combined immunodeficiency,” *International Journal of Infectious Diseases*. doi: 10.1016/j.ijid.2009.02.008.
- Samohyl, M. *et al.* (2017) “Tuberculosis as public health problem in the slovak republic,” *Iranian Journal of Public Health*.
- Seddon, J. A. *et al.* (2018) “The wonder years: What can primary school children teach us about immunity to mycobacterium tuberculosis?,” *Frontiers in Immunology*. doi: 10.3389/fimmu.2018.02946.
- Sellami, K. *et al.* (2018) “Adverse Reactions Due to the Bacillus Calmette-Guerin Vaccine: Twenty Tunisian Cases,” *Indian Journal of Dermatology*, 63(1), p. 62. doi: 10.4103/IJD.IJD_327_17.
- Školoudík, M. L. *et al.* (no date) *Netuberkulózní mykobakteriální krční lymfoditida v dětském věku*. Available at: www.pediatricpropraxi.cz.
- Snow, K. J. *et al.* (2020) “Adolescent tuberculosis,” *The Lancet Child and Adolescent Health*. doi: 10.1016/S2352-4642(19)30337-2.
- Stiehm, E. R. (2012) “Joseph A. Bellanti (ed) immunology IV: clinical applications in health and disease.,” *Journal of clinical immunology*, 32(3), p. 647. doi: 10.1007/s10875-012-9648-5.
- Svobodová, J. (2014) *INFORMACE Z PRACOVISŤ MIMO SZÚ Vakcinační kmen Mycobacterium bovis BCG a očkování proti tuberkulóze Mycobacterium bovis BCG vaccine strain and vaccination against tuberculosis*.
- Tala-Heikkilä, M. M., Tuominen, J. E. and Tala, E. O. J. (1998) “Bacillus Calmette-Guérin revaccination questionable with low tuberculosis incidence,” *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 157(4 PART I), pp. 1324–1327. doi: 10.1164/ajrcm.157.4.9706037.

“TB Elimination - Tuberculin Skin Testing” (2011) *CDC.gov*. Available at: <https://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/testing/skintesting.pdf> (Accessed: May 11, 2021).

Thon, V. (2010) “Nutnost posunu BCG vakcinace - Poučení z komplikací a úmrtí dětí s vrozenými imunodeficiencemi,” *Studia Pneumologica et Phthiseologica*.

Trnka, L., Daňková, D. and Švandová, E. (1993a) “Six years’ experience with the discontinuation of BCG vaccination,” *Tubercle and Lung Disease*. doi: 10.1016/0962-8479(93)90056-4.

Trnka, L., Daňková, D. and Švandová, E. (1993b) “Six years’ experience with the discontinuation of BCG vaccination. 1. Risk of tuberculosis infection and disease,” *Tubercle and Lung Disease*, 74(3), pp. 167–172. doi: 10.1016/0962-8479(93)90006-J.

Trunz, B. B., Fine, P. and Dye, C. (2006a) “Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness,” *Lancet*. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68507-3.

Vaníček, H. (2001) Výskyt mykobakteriálních onemocnění u nekalmetizovaných dětí : disertační práce v doktorském studijním programu pediatrie.

Vojtek, V. (1954) *Dětská tuberkulóza*.

“WHO | Latent TB Infection : Updated and consolidated guidelines for programmatic management” (2019) *WHO*.

World Health Organization (2015) “WHO | WHO End TB Strategy,” *World Health Organization*.

World Health Organization (2018) “BCG vaccine: WHO position paper, February 2018 – Recommendations,” *Vaccine*. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.03.009.

Ziehl–Neelsen stain - Wikipedia (no date). Available at: https://en.wikipedia.org/wiki/Ziehl%E2%80%93Neelsen_stain (Accessed: May 11, 2021).

18 Seznam publikací

18.1 Původní vědecké práce *in extenso*, které jsou podkladem disertace.

Zahraniční publikace

Dolezalova K, Maly M, Wallenfels J, Gopfertova D. Nontuberculous mycobacterial infections in children in the Czech Republic in the period 2003-2018. Biomedical Papers Palacký University Olomouc, Czech Republic. 2020 Jul 7. DOI: 10.5507/bp.2020.025. PMID: 32675804. IF 2021 1,245 IF/5 years 1,488

Dolezalova K, Goepfertova D. Ten Years' Experience with the Discontinuation of the Bacillus Calmette–Guérin Vaccination in the Czech Republic. International Journal of Mycobacteriosis. 2021;10:193-8 DOI 0.4103/ijmy.ijmy_85_21

Dolezalova K, Strachan T, Matej R, Ricna D and Bloomfield M. Manifestations of cutaneous mycobacterial infections in inborn errors of IL12/IL23-IFN γ immunity, European Journal of Dermatology, IF 3,32

Přehledové články a case reports ve vztahu k tématu disertace

Zahraniční publikace

Dolezalova K, Bloomfield M, Magner M. A unique association of diaphragmatic hernia and pulmonary tuberculosis in an infant. Journal of Clinical Images and Medical Case Reports

Tuzemské publikace

Doležalová Karolína, Koblížek Vratislav, Pohunek Petr et Vašáková, Martina. “Doporučený postup pro vyšetření a léčbu dětských kontaktních s tuberkulózou”. Stud. Pneumol. Pthiseol. 81, 2021, č.1, 5-9

Doležalová, Karolína, Karel Křepela, and Hana Houšťková. 2016. “Výskyt tuberkulózy a mykobakterií v České republice u dětí v letech 2000–2015.” *Česko-slovenská pediatrie* 71 (7-8): 324-329.

Doležalová, Karolína. 2019. “Aktuální problémy dětské tuberkulózy.” *Pediatrie pro praxi* 20 (3): 152-156.

Doležalová, Karolína. 2020. “Tři neobvyklé případy tuberkulózy z poslední doby – kazuistiky.” *Česko-slovenská pediatrie* 75 (6): 374-379.

Doležalová, Karolína, and Karel Křepela. 2018. “Tuberkulóza není vymýcené onemocnění.” *Vox pediatrics* 18 (3): 14-17.

Doležalová, Karolína, and Karel Křepela. 2017. "Taková normální rodinka aneb TBC v dětském věku." *Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL* 14 (3): 20-22.

Doležalová, Karolína, Karel Křepela, Jindřich Pohl, Petr Kořátko, Tamara Svobodová, and Hana Houšťková. 2009. "Akutní miliární tuberkulóza u kojence." *Pediatric pro praxi* 10 (6): 397-400

Křepela, Karel, and Karolína Doležalová. 2011. "Tuberkulóza pobřišnice u čtrnáctileté dívky." *Pediatric pro praxi* 12 (1): 39-41.

Křepela, Karel, Karolína Doležalová, and Jindřich Pohl. 2010. "Tuberkulóza pobřišnice u 14leté dívky." *Československá pediatrie* 65 (7-8): 481.

18.2 Knižní publikace vztahující se k tématu disertační práce

Tuberkulóza ve faktech i obrazech, kolektivní monografie, editoři Vašáková M., Solovič I., Maxdorf, 2019 (kazuistické kapitoly: Doležalová, Karolína, and Karel Křepela. 2019. "Tuberkulóza pobřišnice u čtrnáctileté dívky." In *Tuberkulóza ve faktech i obrazech*, 341-342. Doležalová, Karolína, and Karel Křepela. 2019. "Plicní tuberkulóza ve třech generacích jedné rodiny." In *Tuberkulóza ve faktech i obrazech*, 338-340. Doležalová, Karolína, and Karel Křepela. 2019. "Akutní miliární tuberkulóza u kojence." In *Tuberkulóza ve faktech i obrazech*, 323-327.)

Dětská pneumologie, kolektivní monografie, editoři Kořátko P., Pohunek P., Tuková J. Mladá fronta 2019. Doležalová K., Křepela K. Kapitola "Tuberkulóza a mykobakteriózy v dětském věku".

Doležalová K., Skalická V. a Vančíková Z. **Kapitoly z dětské pneumologie**, Vydavatel IPVZ, 2021, Kapitola "Tuberkulóza a mykobakteriózy v dětském věku"

18.3 Další publikační aktivita bez vazby na téma disertace

Zahraniční publikace s IF

Doležalová K, Tuková J, Pohunek P. The respiratory consequences of COVID-19 lasted for a median of 4 months in a cohort of children aged 2-18 years of age. *Acta Paediatrica*. 2022 Feb 17. doi: 10.1111/apa.16297. PMID: 35175667.

Zahraniční publikace bez IF

Dolezalova, K., Tamara, C., Hecht, T., & Heinige, P. (2021). Critical COVID-19 Pneumonia with Acute Respiratory Failure in a Healthy 12-year-old Girl. *International Annals of Science*, 11(1), 3–9. <https://doi.org/10.21467>

Tuzemské publikace

- Doležalová, Karolína. 2015. "Rýma, kašel, rýma, kašel aneb první rok ve školce." *Pediatric pro praxi* 16 (6): 411-414.
- Doležalová, Karolína, Alexander Kolský, Hanuš Rozsypal, Jindřich Pohl, V. Zábrodská, Stanislava Šimková, and Hana Houšťková. 2008. "Problematika HIV/AIDS v pediatrii." *Československá pediatrie* 63 (12): 683-688
- Doležalová, Karolína, Alexander Kolský, D. Pelclová, and Z. Šenholdová. 2007. "Otrava 4,5letého chlapce nitrobenzenem." *Československá pediatrie* 62 (6): 388-392.
- Doležalová, Karolína, and Eva Matějčková. 2004. "Transfúze ozářené krve." *Pediatric pro promoci*, no. uk.č.: 46-47.
- Kolský, Alexander, Šárka Doležalová, Sylva Skálová, Karolína Doležalová, Eliška Běbrová, and Monika Kolská. 2010. "Terapie infekcí močových cest u dívek v adolescentním věku." *Československá pediatrie* 65 (1): 25-28..
- Křepela, Karel, Karolína Doležalová, and Jindřich Pohl. 2010. "Tuberkulóza pobřišnice u čtrnáctileté dívky." *Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL* 7 (2): 8-12.
- Kolský, Alexander, Jan H. Peregrin, Vladislav Smrčka, Josef Korda, Karolína Doležalová, Jozef Kováč, Hana Houšťková, and Monika Kolská. 2009. "Renovascular hypertension and mid-aortic syndrome in a 12-year-old girl: a case report." In *Actual problems of the pediatric nephrology and urology*, 106.
- Kolský, Alexander, S. Najmanová, Silvie Netvalová, Tomáš Rada, Ingrid Šilhánková, Karolína Doležalová, Johana Kučerová, et al. 2009. "Acute pyelonephritis - analysis of patients admitted in the years 1997 and 2007." In *Actual problems of the pediatric nephrology and urology*, 38-39.
- Kolský, Alexander, Monika Kolská, Eliška Běbrová, Karolína Doležalová, and Pavla Urbášková. 2008. "Terapie infekcí močových cest u dětí." *Urologie pro praxi* 9 (4): 171-176.
- Kolský, Alexander, Jan H. Peregrin, Vladislav Smrčka, Josef Korda, Karolína Doležalová, Jozef Kováč, Hana Houšťková, and Monika Kolská. 2008. "Renovaskulární hypertenze a MID-aortic syndrom u dvanáctileté dívky." *Cor et vasa. Kardio* 50 (9).
- Kolský, Alexander, Monika Kolská, Eliška Běbrová, Pavla Urbášková, and Karolína Doležalová. 2007. "Terapie infekcí močových cest u dětí." *Pediatric pro praxi* 8 (6): 358-362.

19 Seznam obrázků

Obrázek 1 Celosvětová incidence tuberkulózy v roce 2017 (vztaženo na 100 000 obyvatel) (MacNeil et al., 2019b)	11
Obrázek 2 Hippocrates a jeho učebnice lékařství Medicorum omnium facile principis (Hippocrates Biography, Works, & Facts Britannica, no date).....	13
Obrázek 3 René Théophile Hyacinthe Laënnec (René Théophile Hyacinthe Laënnec – Wikipedie, no date)	14
Obrázek 4 Robert Koch (Robert Koch – Wikipedie, no date)	15
Obrázek 5 Mycobacterium tuberculosis v elektronovém mikroskopu (Portell-Buj et al., 2019)	16
Obrázek 6 Mycobacterium avium complex (Mycobacterium avium complex - wikidoc, no date).....	16
Obrázek 7 Skiagram hrudníku 16 ti letého chlapce s oboustrannou plicní tuberkulózou (archiv autorky)	17
Obrázek 8 Patologicko-anatomický obraz bazilární meningitidy (archiv autorky)	17
Obrázek 9 Cyklus TB infekce (Koul et al., 2011).....	18
Obrázek 10 Tříletá mongolská dívka se skrofulózou (tuberkulóza krčních lymfatických uzlin) a vznikem spontánní píštěle (archiv autorky)	19
Obrázek 11 Jednostranná krční lymfadenitida – etiologie Mycobacterium avium complex u kojence (archiv autorky).....	20
Obrázek 12 Jednostranná krční lymfadenitida – etiologie Mycobacterium avium complex u kojence (archiv autorky).....	20
Obrázek 13 Schématické znázornění imunitní odpovědi na intracelulární patogeny (Mycobacteria, Salmonella) (Stiehm, 2012)	22
Obrázek 14 Signalizační osa IL12–IL23/IFN γ , modře jsou zvýrazněny kauzální defekty MSMD (Chapman and Hill, 2012).....	23
Obrázek 15 Radiologické vyšetření. Skiagram hrudníku 16leté dívky s oboustrannou plicní tuberkulózou a rozpadovou dutinou v pravém horním plicním poli (archiv autorky)	24
Obrázek 16 Provedení tuberkulinového kožního testu (“TB Elimination - Tuberculin Skin Testing,” 2011).....	25
Obrázek 17 „Květákovité“ kolonie Mycobacterium tuberculosis na speciální Löwenstein-Jensenově půdě (Kultivační půdy – WikiSkripta, no date)	25

Obrázek 18 Acidorezistentní tyčinky viditelné v Ziehl-Neelsonově obarvení (Ziehl–Neelsen stain - Wikipedia, no date)	25
Obrázek 19 Dětská tuberkulózní léčebna Albertinum Žamberk na dobových fotografiích. (Laboratoře dříve Albertinum Žamberk, no date)	28
Obrázek 20 Historická známka z 30.let 20. století propagující BCG-vakcinaci.....	29
Obrázek 21 Historicky plakát z 30.let 20. století propagující BCG-vakcinaci (July 18: 90 Years of Tuberculosis Vaccination History of Vaccines, no date)	29
Obrázek 22 Lokální absces v místě po očkování (archiv autorky)	37
Obrázek 23 Výzkum nové TB vakcíny a různé typy vakcín: proteinové a adjuvantní, oslabené, rekombinantní živé, s virálním vektorem, mykobakteriální celá buňka nebo extrakt (Ahsan, 2015).....	44
Obrázek 24 Nová TB vakcína by měla chránit jak lidi TB neexponované, tak lidi TB exponované. (Hatherill, White and Hawn, 2020).....	45
Obrázek 25 Naděje na ukončení TB pandemie je výzkum nových antituberkotik. Některá jsou zatím ve fázi objevu, jiná již v preklinickém výzkumu a některá již ve fázi I-III klinického testování. (Lienhardt, Vernon and Raviglione, 2010).....	47
Obrázek 26 Suverénní léčbou krční aviární lymfadenitidy je totální chirurgická extirpace. (s laskavým svolením dr. Katry, Klinika ušní, nosní a krční 2.LF UK a FNM)	48
Obrázek 27 Cíle WHO End-TB strategie (World Health Organization, 2015)	66

20 Seznam tabulek

Tabulka 1 Seznam vakcín proti tuberkulóze, které se používaly v Československu (Křepela and Vančíková, 2013)	32
Tabulka 2 Soubor pacientů s BCG ostitidou v ČR 1980-2007 (Mařík, Křepela and Maříková, 2008).....	39
Tabulka 4 Vakcinační strategie proti TB ve vybraných státech Evropy v minulosti a současnosti. A = ano, N = ne. (BCG vaccine - Wikipedia, no date).....	43
Tabulka 5 Přehled základních antituberkulotik a jejich dávkování (Křepela and Vančíková, 2013).....	46

21 Seznam grafů

Graf 1 Incidence TB v ČR.....	52
Graf 2 Incidence dětské tuberkulózy v ČR	52
Graf 3 Porovnání výskytu TB dle věkových skupin	53
Graf 4 Zastoupení diagnóz v jednotlivých letech.....	54
Graf 5 Zastoupení primárních a postprimárních forem tuberkulózy	54
Graf 6 Podíl plicní a mimoplicní TB ve sledovaných obdobích	55
Graf 7 Výskyt případů tuberkulózy v jednotlivých krajích ve sledovaných obdobích	56
Graf 8 Srovnání případů tuberkulózy dle země původu	57
Graf 9 Trend incidence dětské TB	58
Graf 10 Srovnání věku dětských pacientů s mykobakteriózou dle sledovaného období	59
Graf 11 Rozdělení výskytu non-tuberkulózních mykobakterióz u dětí v jednotlivých krajích v obou sledovaných obdobích	59
Graf 12 Incidence mykobakteriózy plicní a mimoplicní u dětí a dospělých v České republice	60
Graf 13 Incidence a trend incidence NTM u dětí.....	61
Graf 14 Trendy v incidenci mykobakterióz a tuberkulózy v dětském věku mezi roky 2001-2020 v České republice.	62
Graf 15 Celkový počet nahlášených komplikací po BCG očkování v letech 2004-2020.....	63
Graf 16 Celkový počet nahlášených komplikací po primovakcinaci a revakcinaci BCG	63